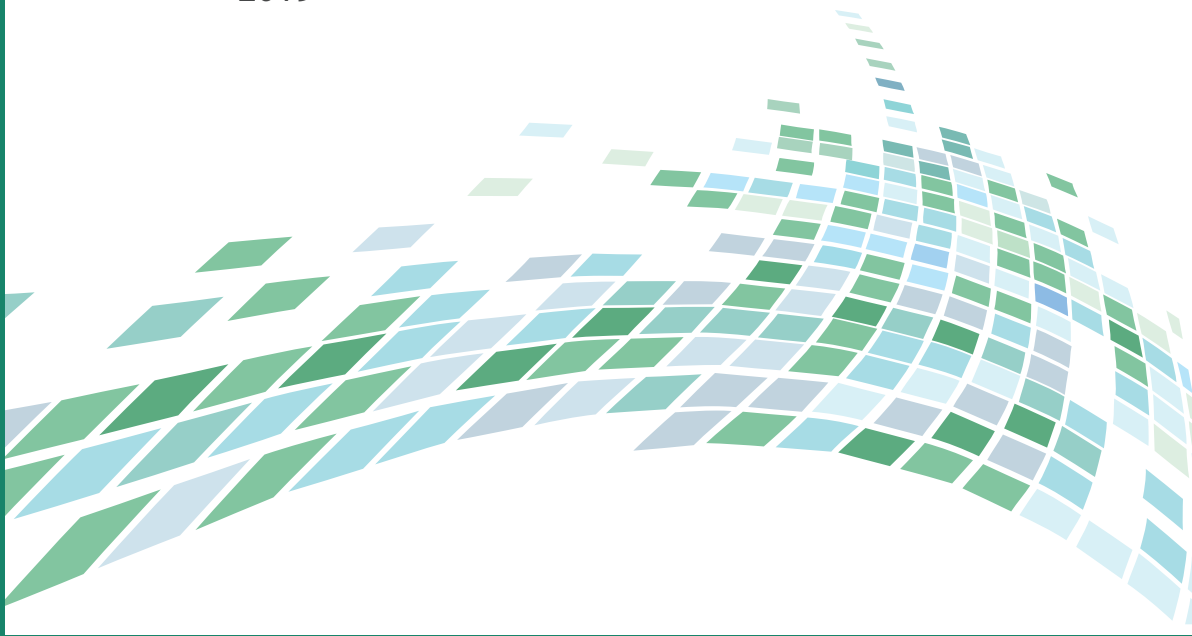
Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева

Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы

Сборник методических рекомендаций

Выпуск 2
2019



Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева

Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы

Сборник методических рекомендаций

Выпуск 2

Санкт-Петербург
2019

УДК [616.89-008.1+616.008.441.13/.33]-07-085 (075.4)
Д 44

Д 44 Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова. Выпуск 2. — СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2019. — 464 с.

ISBN 978-5-91258-435-0

В сборник включены методические рекомендации, подготовленные сотрудниками Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева в 2019 году. Работы посвящены современным и инновационным методам диагностики, лечения и реабилитации больных с психическими и наркологическими расстройствами. Методические рекомендации освещают алгоритмы диагностики и лечения, организационные и содержательные аспекты терапии и психосоциальной реабилитации пациентов психиатрического и наркологического профиля.

Сборник адресован врачам-психиатрам, врачам-наркологам, психотерапевтам, неврологам, клиническим психологам, социальным работникам, организаторам здравоохранения и всем специалистам, которые интересуются вопросами психического здоровья.

Коллектив авторов:

А. С. Автенюк, Н. И. Ананьева, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова, Е. Н. Бочанова, В.В. Бочаров, А. В. Васильева, Л. В. Веретило, В. Д. Вид, Р. Ф. Гасанов, Н.А. Гомзякова, Р. В. Гребенщикова, Д. И. Громыко, Д. В. Дмитренко, Е. Е. Дубинина, Д. А. Емелина, А. Н. Еричев, Н. А. Ерофеева, К. М. Есина, Н. М. Залуцкая, Д. В. Захаров, Д. С. Зубов, М. В. Иванов, Р. Д. Илюк, Т. А. Караваева, Е. Д. Касьянов, В. Л. Козловский, Д. Н. Костерин, А. П. Коцюбинский, И. В. Кравченко, Л. С. Круглов, Е. М. Крупицкий, О. В. Лепик, Е. П. Лукошкина, Н. Б. Лутова, С. В. Ляшковская, Г. Э. Мазо, О. В. Макаревич, И. В. Макаров, С. Э. Медведев, В. А. Михайлов, П. В. Москалева, Р. Ф. Насырова, Н. Г. Незнанов, А. И. Нечаева, А. А. Пичиков, С.В. Полторак, М. Ю. Попов, Ю. В. Попов, Г. В. Рукавишников, К. В. Рыбакова, Т. А. Саломатина, Н. В. Семенова, Ю. С. Семенова, В. С. Скрипов, М. Ю. Сорокин, А. В. Трусова, В. В. Фрейзе, И. В. Фурсова, Л. А. Хубларова, П. Д. Чернов, А. А. Шведова, Н. А. Шнайдер, Л. В. Щедрина

ISBN 978-5-91258-435-0

© НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2019
© «ИПК «КОСТА», *оформление*, 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

В. Л. Козловский, М. Ю. Попов, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик
Рациональная комбинированная терапия (антидепрессанты и антипсихотики) 5

Г. Э. Мазо, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов
Метаболические нарушения у пациентов с аффективными расстройствами 21

Л. С. Круглов
Диагностика состояний психической спутанности в позднем возрасте и их терапия . . . 34

И. В. Макаров, И. В. Кравченко, Р. Ф. Гасанов, А. С. Автенюк, Д. А. Емелина
Синдромокинез фантазирования у детей с когнитивным дефицитом 49

Н. А. Шнайдер, Е. Н. Бочанова, Д. В. Дмитренко, П. В. Москалева, Р. Ф. Насырова
Нежелательные реакции противоэпилептических препаратов: персонализированный подход к профилактике, порядок оформления и регистрации 65

В. А. Михайлов, Л. А. Хубларова, Д. В. Захаров, И. В. Фурсова, В.В. Бочаров
Поздние двигательные нейролептические осложнения. Оптимизация диагностики и терапии 115

М. В. Иванов, Д. С. Зубов
Безопасность применения электросудорожной терапии в клинической практике 137

С. Э. Медведев, А. Н. Еричев, А. П. Коцюбинский
Помощь семье в комплексе лечебно-реабилитационных мероприятий при расстройствах шизофренического спектра (биопсихосоциальный подход) 153

Н. И. Ананьева, Т. А. Саломатина, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова, Р. В. Гребенщикова
Магнитно-резонансная морфометрия гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний 178

Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Н. М. Залуцкая, Н.А. Гомзякова, Н. Г. Незнанов
Клинико-диагностические исследования при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии позднего возраста 194

Н. И. Ананьева, Т. А. Саломатина, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова
Функциональная магнитно-резонансная томография в неврологии и психиатрии 212

А. А. Пичиков, Ю. В. Попов
Нервная булимия в подростковом возрасте 230

А. А. Пичиков, Ю. В. Попов
Телесная дисморфия: клиника, диагностика, терапия 249

Т. А. Караваева, А. В. Васильева, С.В. Полторак
Алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (панического, генерализованного тревожного и тревожно-фобических расстройств) 271

А. В. Васильева, Т. А. Караваева, Е. П. Лукошкина
Диагностика и терапия посттравматического стрессового расстройства в клинике пограничных расстройств и соматической медицине 300

Н. Б. Лутова, В. Д. Вид, М. Ю. Сорокин, О. В. Макаревич
Алгоритм выявления стержневого конфликта в ходе психотерапии у больных с тяжелыми психическими расстройствами 324

К. В. Рыбакова, А. В. Трусова, Л. В. Веретило, Е. М. Крупицкий
Злокачественное течение синдрома зависимости от алкоголя 337

Р. Д. Илюк, Н. А. Ерофеева, Д. И. Громыко, Ю. С. Семенова, А. И. Нечаева
Многомерная оценка качества жизни опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом 350

В. С. Скрипов, А. А. Шведова, Н. В. Семенова, С. В. Ляшковская, П. Д. Чернов, В. В. Фрейзе
Этико-правовые основы оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии 383

П. Д. Чернов, С. В. Ляшковская, В. В. Фрейзе, К. М. Есина, В. С. Скрипов, Н. В. Семенова
Заболеваемость психическими расстройствами населения Северо-Западного федерального округа в 2016–2018 гг.: статистические материалы 398

РАЦИОНАЛЬНАЯ КОМБИНИРОВАННАЯ ТЕРАПИЯ (АНТИДЕПРЕССАНТЫ И АНТИПСИХОТИКИ)

В. Л. Козловский, М. Ю. Попов, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследовательских работ в области изучения резистентных состояний при психических нарушениях определяется крайне высоким показателем встречаемости таких случаев. Фактически каждый третий пациент, обращающийся за специализированной помощью в ходе проводимого лечения, относится к группе резистентных пациентов [Мосолов С. Н., 2002; Малин Д. И., 2003; Данилов Д. С., 2008; Мазо Г. Э., Незнанов Н. Г., 2012]. В большинстве случаев речь идет о пациентах, получающих фармакотерапевтическое пособие.

Среди факторов потенциального риска развития резистентного состояния традиционно выделяют генетическую предрасположенность по психической патологии, коморбидные нарушения, а также применение малоэффективных схем фармакотерапевтической помощи. Последнее в равной мере имеет отношение как к нейрохимическим фармакодинамическим процессам, так и к физиологическим механизмам, опосредующим формирование психических нарушений. Несмотря на очевидную актуальность проблемы, подходы к ее решению до настоящего времени ограничиваются исключительно клиническими аспектами без учета данных проводимого фармакотерапевтического пособия как основного фактора развития лекарственной резистентности.

Несмотря на значительную распространенность комбинированного лечения в психиатрии отсутствуют не только официальные стандарты комбинированной терапии (КТ), но и методологические подходы, основанные на фармакодинамике и фармакокинетике лекарственных средств (ЛС) с позиций рационального сочетания известных психотропных препаратов.

Антипсихотики. Специфический психотропный эффект этой группы препаратов связан с антипсихотической активностью, поэтому главным показанием к использованию этих средств являются психотические расстройства. В отсутствие психоза их психотропный эффект проявляется неспецифическими эффектами (гиперседацией, снотворным действием, снижением когнитивных функций, вегетативными нарушениями). Применение антипсихотиков (АП) в подобных ситуациях обычно носит характер адъювантной терапии, когда препараты применяются в качестве корректоров поведения, гипноседативных, противорвотных, гипотермических, антиаллергических и т. п.

Специфический эффект АП связывают с прямой блокадой дофаминергических систем мозга и наступлением последующих перестроек нейрохимического гомеостаза в подкорковых (лимбических структурах, базальных ганглиях) и корковых областях ЦНС. Блокада дофаминовых рецепторов мозга под действием

разных препаратов не равноэффективна, поскольку выраженность блокирующего действия определяется тропностью к рецепторам (аффинитет связывания у разных АП различается). Кроме того, препараты отличаются и по спектру своего взаимодействия с рецепторами в гомо- и гетеросинаптических образованиях. Особенности подобного действия АП определяют индивидуальный спектр нейрохимического действия.

Характерные особенности действия отдельных препаратов обусловлены не только блокадой дофаминовых рецепторов и специфическим аффинитетом, но и внутренней активностью лиганд-рецепторного комплекса, а также взаимодействием с другими классами рецепторов (к моноаминам и ацетилхолину). Эти процессы сказываются на изменениях возбудимости и компараторной способности нейронов нейрональных сетей. Изменение компараторной (сравнивающей эффективность возбуждающего и тормозящего синаптического давления на нейроны) функции нейронов в нейрональных сетях определяет и формирование специфического нейрохимического гомеостаза, и модуляцию синаптической передачи, составляющую основу антипсихотического действия. Заключительный этап действия препаратов (появление специфического эффекта) позволяет говорить о равноэффективности всех препаратов, относящихся к классу АП [Лничак Ф. Дж. и соавт., 1999].

Антидепрессанты. Кажущаяся однородной группа антидепрессантов (АД) представляет собой весьма гетерогенный по своей фармакодинамике класс соединений. Классификация АД формально отражает механизм их действия (избирательные и неизбирательные блокаторы обратного захвата, антагонисты ауторецепторов и ингибиторы МАО) и иногда химическое строение (трициклические, четырехциклические и т. п.). Часть препаратов, имея полиморфную активность и широкий спектр действия, обладает не только прямым агонистическим, но и блокирующим эффектом в отношении некоторых типов рецепторов [Мосолов С. Н., 1995]. То, что спектр активности в отношении рецепторов моноаминов различается, также как отличается и плотность мест связывания в регионах мозга, говорит о неоднонаправленном действии АД на нейрональные системы головного мозга и, вероятно, может указывать на гетерогенность нейрохимии депрессивного состояния. Сказанное свидетельствует о том, что данный ряд препаратов, несмотря на кажущуюся однонаправленную клиническую активность, формирует лекарственный гомеостаз за счет различных механизмов, а эффективность отдельных препаратов может определяться исходным нейрохимическим патологическим фоном [Stahl S. M., 2013]. Вероятно и то, что при развитии резистентных состояний, связанных с лекарственной терапией, их патогенез также будет различаться. При нормальном эмоциональном фоне без сниженного настроения действие АД также, как и в случае с АП, проявляется неспецифическими эффектами.

Вопреки известному мнению об исключительно серотонинергическом действии АД [Lapin I. P., Oxenkrug G. F., 1969], большинство препаратов взаимодействует и с другими моноаминергическими системами прямым и непрямым способом, а также в ряде случае проявляется холинонегативное действие [Щелкунов Е. Л., 1966].

Несмотря на то, что в качестве главного инициирующего фактора, определяющего наступление антидепрессивного эффекта, рассматривается увеличение уровня серотонина и других моноаминов в ЦНС, дальнейшее улучшение клинического состояния (время от начала терапии до появления антидепрессивной эффективности) определяется иными нейрохимическими реакциями [Blier P., 2003]. Однако реализация первичных механизмов, приводящих к накоплению серотонина, может «срабатывать» не всегда. Можно допустить, что препараты, блокируя работу белка-переносчика, выступают в качестве «ложного медиатора», конкурируют с медиаторами за места связывания; блокируют систему энергетической поддержки; накапливаются в пресинапсе, имитируя достаточную концентрацию медиаторов в пресинаптическом окончании, и блокируют синтез передатчика *de novo*.

Как известно, серотонинергическая гипотеза действия антидепрессантов Лапина–Оксенкруга [Lapin I. P., Oxenkrug G. F., 1969] является ведущей, объясняющей формирование специфического эффекта в результате накопления моноаминовых медиаторов в мозгу. Однако повышение концентрации серотонина в синапсах, вероятно, является только начальным этапом инициации антидепрессивного действия. Как известно, серотонинергические нейроны располагаются в ядрах шва заднего мозга. Причем иннервация в ростральном направлении (лимбических и корковых образований) связана с активностью нейронов лишь одного скопления клеток, большая часть остальных ядер, содержащих ергические нейроны, иннервируют каудальную часть ЦНС [Науменко Е. В., Попова Н. К., 1975; Лиманский Ю. П., 1990]. Тем самым основу специфического действия АД составляют процессы, определяющие усиление тонической афферентации нейронов ядер шва, повышающие эффекторный ответ в проекционных зонах. Таким образом, эффекты АД связаны с усилением физиологических механизмов, ответственных за содержание серотонина в области только эффекторных окончаний проекционных зон серотонинергических нейронов. Фармакодинамические отличия между отдельными препаратами определяются силой аффинитета к белкам-транспортерам, прямым взаимодействием с рецепторами моноаминов, ацетилхолина, мелатонина, регуляцией биохимического гомеостаза клетки. Эти положения отражаются на рациональном подходе к совместному назначению нескольких АД и их комбинированному назначению с ЛС, обладающими антипсихотической активностью.

Нами было проведано исследование, **целью** которого стала разработка стратегий и принципов проведения комбинированной антипсихотической и антидепрессивной терапии на основе комплексного фармакологического анализа.

В соответствии с целью были сформулированы следующие **задачи**:

- на основе «фармакологических данных» определить допустимые и недопустимые комбинации между психотропными препаратами;
- оценить качество выбора КТ на основании анализа историй болезни пациентов, потупивших на стационарное лечение в отделения ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России;

- предложить алгоритм методологического подхода к выбору комбинируемых препаратов, основываясь на их «фармакологических» показателях действия.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Методология проведения исследования

Клинический анализ резистентных состояний проводился на основании данных, полученных из историй болезни пациентов, поступивших на стационарное лечение в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России за период 2015–2019 гг. Всего были проанализированы истории болезни 311 пациентов. Большинство пациентов курировались с диагнозом параноидная шизофрения и другими заболеваниями шизофренического спектра (шизотипическое расстройство, шизоаффективное расстройство, хроническое бредовое расстройство, шизофреноформное расстройство). Часть пациентов поступали в отделение для коррекции проводимой терапии, получая комбинированное лечение АП и АД, — 91 больной.

Группы мужчин (135 человек) и женщин (176 человек) не различались по возрасту и основным демографическим показателям (раса, продолжительность заболевания, длительность терапии, число госпитализаций и т. п.).

Качество лекарственного лечения оценивали, применяя фармакологический анализ, который включал:

- анализ социо-демографических данных;
- анализ терапии при поступлении;
- анализ смены лекарственного пособия в ходе лечения в отделениях ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России;
- анализ продолжительности лечения в отделении;
- анализ лекарственной терапии при выписке.

Фармакологический анализ лекарственного пособия, проводимый в ходе госпитализации, включал:

- изучение спектра нейрохимического взаимодействия препаратов с медиаторными системами;
- сравнение препаратов группы АП между собой по выраженности аффинитета к основным мишеням-рецепторам;
- сравнение препаратов группы АД между собой по выраженности аффинитета к белкам-переносчикам и основным мишеням-рецепторам;
- сравнение АП и АД в «перекрестной схеме» по показателям нейрохимического взаимодействия с медиаторными системами, вовлеченными в развитие специфического и неспецифического действия.

Методологический подход разработанного фармакологического анализа включал следующие этапы:

- поиск основных нейрохимических мишеней для АП и АД (рецепторы, белки-переносчики);

- по каждой из установленных мишеней — поиск показателей аффинитета связывания для каждого препарата и построение ранжированных списков ЛС в соответствии со степенью их связывания;
- выделение, по особенностям фармакодинамического действия, препаратов с широким и избирательным влиянием на нейрохимические системы мозга;
- сопоставление нейрохимической активности ЛС в рамках отдельных классов и между классами ЛС для определения рациональности их комбинированного назначения, исходя из основных показателей фармакодинамического действия;
- сопоставление (в рамках интегративного подхода к проведению КТ) целесообразности комбинаций ЛС с учетом их периодов достижения «равновесной концентрации» и элиминации из плазмы крови.

Результаты исследования и их обсуждение

Результаты лекарственного анализа историй болезни пациентов. В общей сложности 91 больной поступил в отделение ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, получая КТ, включающую АД и АП. Среднее время пребывания пациента на койке составляло $32 \pm 0{,}3$ дня. В обследуемой популяции женщины составляли 48%, различий между мужской и женской популяциями пациентов по возрасту, семейному положению, длительности заболевания, числу госпитализаций и факторам отягощенной наследственности не выявлено. Также не установлено различий в подходах к назначению терапии между мужчинами и женщинами.

При этом из выбранной популяции пациентов, находящихся на комбинированной терапии, 8 человек ранее не лечились, однако при первичном поступлении им в ходе лечения была назначена КТ.

При поступлении 27 пациентов лечились АП первого поколения, 41 пациент находился на базовой терапии АП атипичного ряда. При этом 14% пациентов получали одновременно до 3–5 АП, включая различные представители как типичных, так и атипичных препаратов (кветиапин, клозапин, зуклопентиксол, перфеназин, сульпирид, алимемазин).

Тридцать пациентов обратились для коррекции лечения, получая АД адъювантно к АП, и только трем пациентам АД (тразодон, дулоксетин и амитриптилин) были назначены в отсутствие АП. Адъювантно при этом назначались ЛС других классов (противоэпилептические препараты или ноотропные средства).

Таким образом, из общей популяции обследованных пациентов с заболеваниями шизофренического спектра с указанием на лекарственную резистентность 29% больных (91 из 311) получали КТ, включавшую различные сочетания АП и АД (как внутри одного класса ЛС, так и «перекрестно»). Из них 46% пациентов получали АД в составе КТ с АП атипичного ряда и 19% больных — с АП предыдущей генерации. Комбинированную терапию средствами антипсихотической терапии (два и более препарата) получали 14% пациентов. Остальным пациентам (около 20%) комбинированное лечение было назначено в ходе коррекционных

мероприятий, проводимых в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, причем 10% пациентов КТ была назначена впервые при первом обращении.

Фармакология антипсихотиков. В рамках отечественной психиатрии, на взгляд авторов, совершено справедливо подчеркиваются различия в подходах к выбору терапии и дифференцированному назначению разных АП. «Равноэффективность действия» по сути конгруэнтна этапу формирования специфического лекарственного нейрохимического метаболизма, но игнорирует этапы реорганизации нейрохимических систем на начальных этапах терапии (что проявляется седативным действием, нарушением когнитивного функционирования и т.п.).

Как известно, препараты с избирательной блокадой D_2-дофаминовых рецепторов быстрее снижают актуальность текущих психопродуктивных переживаний по сравнению со средствами широкого нейрохимического действия. Нежелательное действие подобных препаратов на поздних этапах терапии обусловливает снижение когнитивных способностей, что в целом определяет их приоритетное использование в основном на ранних этапах лечения. Сказанное имеет отношение и к развитию гипноседативных эффектов, актуальность которых снижается на этапах поддерживающего лечения.

Таким образом, в зависимости от стадии лечения пациента фармакогенное угнетение когнитивных способностей и гиперседация могут приобретать как желательный, так и нежелательный характер, что определяет актуальность выбора того или иного препарата.

Способность АП вызывать седативные эффекты связывают с их подавляющим влиянием на норадренергические, гистаминергические и холинергические синапсы ЦНС. Однако в той или иной степени все препараты антипсихотического ряда снижают эффективность моноаминергических медиаторных процессов.

Следует подчеркнуть, что за редким исключением вся группа АП рассматривается в качестве конкурентных блокаторов рецепторов моноаминергической природы, обладающих также и холинолитической активностью. При этом, в зависимости от применяемых доз, часть эффектов может формироваться за счет блокады преимущественно постсинаптических структур, но другая часть — за счет блокады рецепторов в пресинаптических окончаниях гомо- и гетеросинапсов [Ковалев Г.И., 1987], что определяет возможное избирательное повышение эффективности других медиаторных систем мозга. Известный в экспериментальной психофармакологии феномен «торможение торможения» (блок пресинаптических ауторецепторов приводит к усилению выброса медиатора) дополнительно разнообразит спектр психотропного действия каждого взятого препарата в зависимости от принятой дозы. В заключение следует заметить, что АП — это единственный класс психотропных препаратов, относимых к блокаторам хеморецепторов. Это и определяет продолжительность реорганизации (до двух месяцев) нейрохимических систем мозга — из-за того, что блокада рецепторов не является физиологическим феноменом подавления эффективности синаптической передачи (*in vivo* это решается за счет изменения плотности ре-

цепторов, снижения активности ферментов синтеза и усиления деградации медиаторов).

Следует заметить, что известное положение: одна молекула вещества (препарата) может взаимодействовать только с одной молекулой рецептора, оказывается условным при анализе физиологического действия. В силу физико-химических свойств молекулы одного препарата способны взаимодействовать одновременно с несколькими типами рецепторов, в том числе и для разных медиаторов, имеющих отношение к развитию физиологического ответа, что особенно выражено в группе атипичных АП. Исходя из этого, можно предполагать, что молекулы вещества будут преимущественно связываться с тем подтипом рецепторов, конфигурация белковой молекулы которого (активного центра) конформационно имеет наиболее высокое сродство к молекуле препарата. В контексте сказанного следует напомнить, что плотность распределения конкретных рецепторов для любого медиатора не является величиной постоянной во времени даже у одного индивида. Плотность распределения рецепторов на нейроне варьирует в зависимости от получаемой им афферентации и генетически детерминированной функциональной роли клетки. Изменение синаптического давления со стороны как возбуждающих, так и тормозящих входов в условиях полицептивности восприятия нейронов определяет изменчивость его компараторной способности.

По всей видимости, дозы, позиционируемые производителями антипсихотиков, должны основываться на подобных заключениях, и потому можно полагать, что предлагаемая максимальная доза (выявленная в клинических исследованиях) способна вызвать антипсихотический эффект у всех чувствительных к конкретному препарату пациентов. В соответствии с этим число блокированных рецепторов должно прямо зависеть от назначаемой дозы.

В наших расчетах полученный результат показывает, что значимым для развития антипсихотического эффекта является число молекул препарата, поступивших в организм в зависимости от дозы [Попов М. Ю., Козловская П. В., 2016].

Чем выше построчно располагается препарат в таблице 1, тем сильнее его связывание с мишенью-рецептором. При «сортировке» препаратов в соответствии с избирательностью их действия были выделены АП избирательного действия (галоперидол, сульпирид, амисульприд, рисперидон, палиперидон, арипипразол, сертиндол, карипразин) и препараты широкого спектра действия (хлорпромазин, левомепромазин, алимемазин, пропазин, хлорпротиксен, зуклопентиксол, флюанксол, оланзапин, клозапин, кветиапин, азенапин).

Важная составляющая часть эффективного действия препаратов связана с фармакокинетическими показателями, которые обязательно отражены в прилагаемой инструкции. Время достижения равновесной концентрации вещества в крови и время полной элиминации рассчитываются по единой эмпирической формуле: $T_{½} \times 5$ (где $T_{½}$ — период полувыведения). Тем самым приблизительные периоды элиминации препаратов определяются исходя из того, что за каждый период полувыведения концентрация ЛС в организме больного снижается на 50%

Таблица 1

Выраженность аффинитета к основным типам рецепторов моноаминов и ацетилхолина (рейтинг АП)

Рецепторы	D_2	$5HT_{1a}$	$5HT_{2a}$	$5HT_{2c}$	Альфа$_1$	Альфа$_2$	H_1	M_1
Препараты →	Арипипразол	Молиндон	Зипрасидон	Зипрасидон	Молиндон	Амисульприд	Оланзапин	Клозапин
	Амисульприд	Оланзапин	Сертиндол	Кветиапин	Зипрасидон	Рисперидон	Клозапин	Перфеназин
	Перфеназин	Азенапин	Рисперидон	Оланзапин	Рисперидон	Азенапин	Палиперидон	Оланзапин
	Зипрасидон	Клозапин	Палиперидон	Галоперидол	Сертиндол	Арипипразол	Зипрасидон	Азенапин
	Галоперидол	Амисульприд	Оланзапин	Клозапин	Клозапин	Палиперидон	Рисперидон	Арипипразол
	Сертиндол	Перфеназин	Клозапин	Сертиндол	Амисульприд	Кветиапин	Перфеназин	Кветиапин
	Палиперидон	Галоперидол	Перфеназин	Азенапин	Кветиапин	Зипрасидон	Азенапин	Зипрасидон
	Рисперидон	Палиперидон	Арипипразол	Арипипразол	Азенапин	Клозапин	Кветиапин	Сертиндол
	Азенапин	Рисперидон	Азенапин	Рисперидон	Палиперидон	Сертиндол	Арипипразол	Палиперидон
	Оланзапин	Кветиапин	Кветиапин	Палиперидон	Перфеназин	Оланзапин	Галоперидол	Рисперидон
	Молиндон	Сертиндол	Галоперидол	Перфеназин	Галоперидол	Перфеназин	Сертиндол	Галоперидол
	Клозапин	Зипрасидон	Амисульприд	Амисульприд	Арипипразол	Галоперидол	Амисульприд	Молиндон
	Кветиапин	Арипипразол	Молиндон	Молиндон	Оланзапин	Молиндон	Молиндон	Амисульприд

Примечание. В таблице в порядке рейтинга представлен аффинитет (сродство) связывания АП с разными подтипами рецепторов. D_2 — дофаминовый рецептор; $5HT_{1a}$, $5HT_{2a}$, $5HT_{2c}$ — серотониновые рецепторы; Альфа$_1$, Альфа$_2$ — адренорецепторы; H_1 — гистаминовый рецептор; M_1 — холинорецептор. Исходные химические показатели таблицы взяты с сайта http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/.

от того уровня, который был достигнут принятой дозой (за каждый период полувыведения концентрация падает на половину, оставшуюся до 0).

Препараты с высоким избирательным нейрохимическим действием способны в зависимости от дозы вызывать инверсию целевого эффекта в малых дозах, достигая его к средним и высоким дозам. Исключение могут составлять препараты с агонистической-антагонистической активностью (арипипразол и, вероятно, карипразин).

Фармакология антидепрессантов. Одно из известных положений фармакодинамики АД свидетельствует о том, что наряду с агонистической активностью многие АД показывают антагонистические эффекты (см. табл. 2).

Все ингибиторы обратного захвата (как селективные, так и неселективные) не «уникальны» в том понимании, что не только у них развитие терапевтического эффекта связано с действием на систему обратного захвата медиатора в нейроны. Отчасти подобный механизм действия присущ также препаратам, вызывающим блокаду пресинаптических ауторецепторов, выключающих отрицательную обратную связь между уровнем медиатора в синаптической щели и выбросом пере-

Таблица 2

Блокада постсинаптических рецепторов антидепрессантами (рейтинг АД)

	ал-2-НА	ал-1-НА	Сер-2	Сер-3	Д2-ДА	Гис-Н1	М–ХР
Рейтинг препаратов	Амитриптилин	Миансерин	Амоксапин	Кломипрамин	Амоксапин	Доксепин	Амитриптилин
	Доксепин	Тразодон	Миансерин	Сертралин	Кломипрамин	Тримипрамин	Доксепин
	Тримипрамин	Амитриптилин	Тразодон	Пароксетин	Тримипрамин	Амитриптилин	Имипрамин
	Тразодон	Доксепин	Амитриптилин	Флуоксетин	Амитриптилин	Мапротилин	Кломипрамин
	Амоксапин	Тримипрамин	Доксепин	Амитриптилин	Дезипрамин	Миансерин	Нортриплин
	Имипрамин	Амоксапин	Нортриплин	Миансерин	Доксепин	Амоксапин	Тримипрамин
	Кломипрамин	Имипрамин	Тримипрамин	Имипрамин	Имипрамин	Имипрамин	Дезипрамин
	Мапротилин	Нортриплин	Имипрамин	Нортриплин	Мапротилин	Кломипрамин	Пароксетин
	Миансерин	Сертралин	Кломипрамин	Дезипрамин	Миансерин	Нортриплин	Амоксапин
	Нортриплин	Дезипрамин	Мапротилин	Амоксапин	Нортриплин	Дезипрамин	Мапротилин
	Дезипрамин	Кломипрамин	Дезипрамин	Бупропион	Пароксетин	Тразодон	Миансерин
	Сертралин	Мапротилин	Флуоксетин	Доксепин	Тразодон	Циталопрам	Сертралин
	Циталопрам	Пароксетин	Бупропион	Мапротилин	Сертралин	Бупропион	Тразодон
	Бупропион	Флувоксамин	Пароксетин	Тримипрамин	Бупропион	Флуоксетин	Флуоксетин
	Пароксетин	Флуоксетин	Сертралин	Тразодон	Флувоксамин	Пароксетин	Циталопрам
	Флувоксамин	Бупропион	Флувоксамин	Флувоксамин	Флуоксетин	Сертралин	Бупропион
	Флуоксетин	Циталопрам	Циталопрам	Циталопрам	Циталопрам	Флувоксамин	Флувоксамин

Примечание. Пояснение к таблице см. в примечании к таблице 1.

датчика. Наряду с ранее упомянутой гипотезой Лапина–Оксенкруга известны также гипотезы, объясняющие отчасти нейрохимический патогенез депрессивных состояний с позиций слабости норадренергических процессов [Schildkraut J. J., 1965] или дофаминергической передачи [Korf J., van Praag H. M., 1971]. Однако сказанное выше о физиологических механизмах серотониновых процессов в той же мере касается и системы катехоламинов.

Известно, что стимуляция адрено- и дофаминергических структур привносит дополнительный вклад в развитие антидепрессивного действия, а функциональный антагонизм с центральной холинергической системой способствует дополнительному повышению тонуса эндогенных активирующих систем мозга [Щелкунов Е. Л., 1967]. Адренергическая система связана преимущественно с эффекторными проекциями клеток голубого пятна (имеющих в основном те же проекционные зоны, что и центральные серотонинергические структуры) и столь же широко представлена в системе нейронов ретикулярной формации продолговатого, среднего и промежуточного мозга, обеспечивающих неспецифические возбуждающие эффекты.

В отличие от адренергических и серотонинергических структур, дофаминергические нейроны образуют локальные скопления клеток (нейрональные сети) в тубероинфундибулярной области, базальных ганглиях, среднем мозгу и конечном мозге. Проекционные мишени располагаются в передней доле гипофиза, лимбической системе, полосатом теле и префронтальной области коры больших полушарий. В эмоциогенных зонах лимбической системы дофамин- и серотонинергические эффекторные зоны имеют общие поля распределения. Поэтому характер межмедиаторных взаимодействий серотоно-катехоламинергических систем приобретает немаловажное значение. Если активирующие системный тонус ЦНС норадренергические процессы в большей мере диффузны, и их активация вторично зависима от афферентных сенсорных проекций, тонизирующих ретикулярную систему, то дестабилизация дофаминергических систем лимбической системы привносит в картину болезни специфические симптомы (такие как обсессии и компульсии, вегетативная дизрегуляция, идеаторные расстройства) и астено-апатические явления.

Таким образом, можно полагать, что снижение тонуса норадренергических систем определяет общее неспецифическое торможение центральных функций мозга, тогда как активация приводит к неспецифическому возбуждению и тревоге, которые часто связаны со средовыми факторами. В противовес этому дисфункции серотонинергических и дофаминергических процессов более тесно связаны с конституциональными причинами и нарушениями в механизмах наследования, в том числе, вероятно, и «психотической настроенности», чем нарушения в системе адренергических процессов.

В нормальных условиях в ходе контроля физиологических функций ЦНС между серотонин- и дофаминергическими процессами устанавливаются антагонистические отношения. Усиление серотонинергических процессов ослабляет функциональную активность дофаминергической передачи, и наоборот. Однако в условиях патологического функционирования при психических нарушениях говорить о полном функциональном антагонизме уже не представляется возможным. С этим может быть связано то, что механизмы, контролирующие формы видосохраняющего поведения, под действием АД способствуют нормализации состояния при патологии, а в физиологических условиях их действие либо не определяется, либо вызывает подавление (диссоциативное действие) основных реакций видосохраняющего поведения в экспериментах на животных [Науменко Е. В., Попова Н. К., 1975; Вальдман А. В., Пошивалов В. П., 1984]. Можно предположить, что эти особенности действия АД вызваны преимущественно серотонопозитивным, а не катехоламинергическим эффектом. В пользу этого свидетельствуют эффекты, наблюдаемые в эксперименте на животных при введении 5-гидрокситриптофана или агонистических средств [Barchas J., Usdin E., 1973].

Не столь отчетливо, как это происходит на уровне вегетативной регуляции, но антагонистические отношения между холинергическими и адренергическими системами существуют и в рамках разнонаправленного действия на физиологические функции мозга, контролируемые этими структурами. Однако говорить

о полном функциональном антагонизме в ЦНС и между эти системами не представляется возможным в виду гетерогенных нейрохимических механизмов распространения сигналов в полисинаптических нейрональных сетях. К тому же, если обратиться к вторичным потенциальным реакциям, то активация выброса моноаминов должна приводить к подавлению синтеза специфических рецепторов и, вероятно, белков-переносчиков медиатора, чего не происходит, если судить по развитию терапевтического ответа в двухнедельный период терапии (начало формирования антидепрессивного эффекта).

Можно полагать, что нейрохимические нарушения, отраженные в клинической симптоматике пациентов, столь же гетерогенны, но известно, что все АД вызывают однонаправленные нейрохимические сдвиги метаболизма в ЦНС [Moretti A., 2003]. Нельзя не обратить внимание и на то, что целый ряд симптомов, имеющих отношение к терапевтическому действию препаратов и проявлениям патологии, лежит в рамках одного психопатологического полюса (например, динамика симптомов, имеющих отношение к пищевому и половому поведению в структуре депрессивного синдрома, которые определяются в тех же границах, как и нежелательные эффекты). Позиционирование отдельных препаратов в рамках избирательной коррекции различных форм депрессивного расстройства представляется весьма актуальной задачей в свете того, чтобы ожидать появлений новых средств уже вне рамок моноаминовой парадигмы.

Все известные АД за счет разных механизмов обладают непрямой миметической активностью в отношении перечисленных выше систем мозга в основном на уровне первичных проекций соответствующих ергических нейронов. Для небольшого числа АД характерно и прямое взаимодействие с одним из подтипов серотониновых рецепторов (5-HT_1), который, как полагают, отвечает за эмоциональный фон (хорошее настроение — результат взаимодействия с постсинаптическими 5-HT_1 рецепторами). Связывать действие АД с отдельными формами поведения было бы крайне поверхностным подходом, поскольку широта вовлечения серотониновой системы не может быть ассоциирована с одним синдромом или тем более симптомом, выявленным в структуре психопатологического расстройства.

Связь серотонинергической передачи с высшими функциями мозга подтверждается диссоциативным действием веществ, прямо взаимодействующих с этой системой (лизергиновая кислота, производные эрготамина).

Таким образом, инициальное агонистическое действие препаратов не связано с терапевтическим эффектом АД, который является результатом множества малоисследованных механизмов изменения нейрохимических процессов уровня вторичных посредников. Депрессия в рамках такого представления выступает как системная диссоциативная патология центральной регуляции, а синдром может являться результатом отражения отдельных нейрохимических нарушений в структуре многих психических расстройств.

Связывание АД с транспортерами медиаторов может служить основой для комбинирования препаратов внутри группы блокаторов захватов.

Таблица 3

Рейтинг препаратов-блокаторов обратного захвата

Серотонина	Норадреналина	Дофамина
Пароксетин	Атомоксетин	Сертралин
Кломипрамин	Ребоксетин	Пароксетин
Сертралин	Амитриптилин	Атомоксетин
Флуоксетин	Кломипрамин	Кломипрамин
Дулоксетин	Имипрамин	Амитриптилин
Циталопрам	Пароксетин	Флуоксетин
Имипрамин	Миансерин	Дулоксетин
Флувоксамин	Милнаципран	Тразодон
Амитриптилин	Флуоксетин	Имипрамин
Атомоксетин	Дулоксетин	Флувоксамин
Милнаципран	Сертралин	Венлафаксин
Венлафаксин	Венлафаксин	Миансерин
Ребоксетин	Флувоксамин	Ребоксетин
Тразодон	Циталопрам	Циталопрам
Миансерин	Миртазапин	Милнаципран
Миртазапин	Тразодон	Миртазапин

Примечание. В первых строках — наиболее мощные блокаторы обратного захвата. Атомоксетин, формально не относимый к группе АД, часто рассматривается вместе с ними, поскольку имеет сходный механизм действия.

По данным зарубежных изданий, комбинированная антидепрессивная терапия практически не ограничивается формальными рамками ограниченной сочетаемости препаратов между собой, акцент в подобной тактике ставится только на параметрах безопасности искомых комбинаций лекарств. Такой подход игнорирует показатель эффективности, выводя за скобки и аспекты, связанные с фармакодинамикой препаратов. Фармакокинетические показатели, определяющие концентрации АД в плазме крови, по аналогии с тем, что сказано в отношении АП, играют столь же значительную роль в развитии терапевтического ответа в соответствии с известными положениями клинической фармакологии. Однако имипрамин, миртазапин, вортиоксетин, тразодон и флуоксетин имеют период полувыведения (включая активные метаболиты) свыше 24 часов полувыведения. Поэтому как период элиминации, так и время достижения равновесной концентрации для конкретной дозы препарата превышает 6 и более суток.

Комбинированная АД и АП терапия. Как отмечалось, значительная часть пациентов с заболеваниями шизофренического спектра получают КТ, включающую АП и/или АД. Сводные данные по совместимости АД и АП по спектру нейрохимической активности представлены в таблице 4.

Таблица 4

Риск развития парадоксальных реакций при проведении комбинированной АД и АП терапии, связанный с блокадой препаратами однотипных постсинаптических рецепторов

Дофаминовый (DA2)		Норадренергические (α1 и α2)				Серотониновый (5HT2)		Гистаминовые (H1)		Холинергические (M)	
Антипсихотик	**Антидепрессант**	**Антипсихотик**	**Антидепрессант**	**Антипсихотик**	**Антидепрессант**	**Антипсихотик**	**Антидепрессант**	**Антипсихотик**	**Антидепрессант**	**Антипсихотик**	**Антидепрессант**
Арипипразол	Кломипрамин	Зипрасидон	Миансерин	Амисульпирид	Амитриптилин	Зипрасидон	Миансерин	Оланзапин	Амитриптилин	Клозапин	Амитриптилин
Амисульпирид	Амитриптилин	Рисперидон	Тразодон	Рисперидон	Тразодон	Кветиапин	Тразодон	Клозапин	Миансерин	Перфеназин	Имипрамин
Перфеназин	Имипрамин	Сертиндол	Амитриптилин	Азенапин	Имипрамин	Оланзапин	Амитриптилин	Палиперидон	Имипрамин	Оланзапин	Кломипрамин
Зипрасидон	Миансерин	Клозапин	Имипрамин	Арипипразол	Кломипрамин	Галоперидол	Имипрамин	Зипрасидон	Кломипрамин	Азенапин	Пароксетин
Галоперидол	Пароксетин	Амисульпирид	Сертралин	Палиперидон	Миансерин	Клозапин	Кломипрамин	Рисперидон	Тразодон	Арипипразол	Миансерин
Сертиндол	Тразодон	Кветиапин	Кломипрамин	Кветиапин	Сертралин	Сертиндол	Флуоксетин	Перфеназин	Циталопрам	Кветиапин	Сертралин
Палиперидон	Сертралин	Азенапин	Пароксетин	Зипрасидон	Циталопрам	Азенапин	Бупропион	Азенапин	Эсциталопрам	Зипрасидон	Тразодон
Рисперидон	Бупропион	Палиперидон	Флувоксамин	Клозапин	Эсциталопрам	Арипипразол	Пароксетин	Кветиапин	Бупропион	Сертиндол	Флуоксетин
Азенапин	Флувоксамин	Перфеназин	Флуоксетин	Сертиндол	Бупропион	Рисперидон	Сертралин	Арипипразол	Флуоксетин	Палиперидон	Циталопрам
Оланзапин	Флуоксетин	Галоперидол	Бупропион	Оланзапин	Пароксетин	Палиперидон	Флувоксамин	Галоперидол	Пароксетин	Рисперидон	Эсциталопрам
Клозапин	Циталопрам	Арипипразол	Циталопрам	Перфеназин	Флувоксамин	Перфеназин	Циталопрам	Сертиндол	Сертралин	Галоперидол	Бупропион
Кветиапин	Эсциталопрам	Оланзапин	Эсциталопрам	Галоперидол	Флуоксетин	Амисульпирид	Эсциталопрам	Амисульпирид	Флувоксамин	Амисульпирид	Флувоксамин

Примечание. В каждом столбце препараты расположены в порядке выраженности аффинитета связывания с рецепторами соответствующих медиаторных систем. Чем дальше разнесены препараты по строкам в смежных «медиаторных» колонках, тем ниже риск появления парадоксальных реакций. Последние могут быть как центрального, так и периферического генеза.

Как говорилось выше, действие АП не физиологично, в то время как АД эксплуатируют механизмы естественной синаптической передачи. Первые — антагонисты, вторые — непрямые агонисты. Это означает, что на инициальном этапе действия между препаратами возникают конкурентные отношения, направленные на изменения регуляции моноаминергических систем. При этом, если у обоих комбинируемых препаратов выражены холинолитические свойства, то на уровне системы вегетативной регуляции проявляются эффекты потенцирования вагальных реакций (активация адренергических систем и прямое холинолитическое действие).

С фармакокинетических позиций, расчет доз для достижения эффективной концентрации в плазме крови должен примерно соответствовать показателям периода полувыведения, в противном случае незначительные нарушения комплаентности будут нарушать эффекты сочетанного нейрохимического действия.

Внутри одной «рецепторной» группы АД сочетание ЛС нецелесообразно, также как и комбинации препаратов трициклической структуры, для которых характерно формирование перекрестных реакций, а их сочетание между собой может привносить неоправданные риски. При этом в рамках группы СИОЗС возможен последовательный перебор ЛС, поскольку препараты имеют разную химическую структуру, и блокада захвата серотонина осуществляется за счет разных механизмов и выраженности связывания с белком-транспортером.

Кроме того, «рецепторные» АД (миансерин, миртазапин, тразодон) могут вызвать парадоксальные эффекты при сочетаниях с АД «двойного действия» (венлафаксин, дулоксетин, милнаципран), особенно в диапазоне высоких доз, чрезмерно потенцируя выброс либо норадреналина, либо серотонина

Также АД «рецепторного» действия, стимулирующие пресинаптический выброс медиаторов, в комбинациях с неизбирательными блокаторами захвата моноаминов, несут повышенные риски появления нежелательных реакций.

Фармакодинамика трициклических АД не исключает варианта конкурентного взаимодействия с АП на уровне постсинаптических рецепторов, столь же очевидно и то, что подобные эффекты вероятны при комбинировании с препаратами «рецепторного» типа действия. В подобной ситуации эффекты КТ мало предсказуемы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

- Совместное назначение двух и более АП без учета фактора совместимости препаратов по аффинитету к специфическим рецепторам не гарантирует развитие эффекта синергизма.
- Использование препаратов со сходным фармакологическим спектром действия, общей химической структурой и сходной клинической эффективностью может скорее потенцировать нежелательные периферические эффекты, нежели усиливать психотропное действие, характерное для этих ЛС.

- Необоснованное включение в схему лечения препаратов третьего класса (тимостабилизаторов из группы противоэпилептических средств, ноотропных средств) не может рассматриваться как рациональный подход.
- Выбор и одновременное назначение препаратов, входящих в комбинацию, без учета их фармакокинетических показателей может свести на нет цель комбинированного назначения ЛС.
- При выборе доз препаратов в составе КТ следует ориентироваться на минимально рекомендуемые, с последующим повышением дозы ЛС, имеющего более широкий терапевтический коридор.
- При проведении комбинированного лечения АП и АД препараты следует назначать последовательно, чтобы избежать варианта конкурентных отношений до установления «специфического лекарственного гомеостаза», формируемого ЛС базовой терапии.
- Путь введения ЛС определяется не только остротой текущего психического состояния, комплаентностью, но и соматическим статусом пациента, который необходимо учитывать во избежание рисков развития нежелательных явлений.
- Проведение КТ при лечении пациентов шизофренического спектра, резистентных к действию ЛС, не должно сводиться к эмпирическому перебору препаратов без учета их фармакологических свойств: смена терапии может быть оправдана после проведения периода «отмывки» до полной элиминации всех назначаемых ЛС и восстановления нейрохимических реакций мозга.

Список литературы

1. *Ковалев Г. И.* Пресинаптические рецепторы медиаторов ЦНС млекопитающих как объект фармакологического воздействия // Итоги науки и техники. Молекулярные механизмы действия психотропных препаратов. —1987. — Т. 15. — С. 5–61.
2. *Лиманский Ю. П.* Морфофункциональная организация аминергических систем и их роль в моторной деятельности мозга // Успехи физиол. наук. — 1990. — № 2. — С. 3–17.
3. *Лничак Ф. Дж., Дэвис Дж. М., Лрескорн Ш. Х., Айд Ф. Дж.* Принципы и практика психофармакотерапии / пер. с англ. С. А. Малярова. — Киев: Ника-Центр, 1999. — 728 с.
4. *Мосолов С. Н.* Клиническое применение современных антидепрессантов. — СПб.: Медицинское информационное агентство, 1995. — 568 с.
5. *Науменко Е. В., Попова Н. К.* Серотонин и мелатонин в регуляции эндокринной системы. — Новосибирск: Наука. Сибирское отделение, 1975. — 218 с.
6. *Щелкунов Е. Л.* О значении центрального холинолитического действия для антидепрессивного аффекта // Антидепрессанты и лечение депрессивных состояний. — Л., 1966. — С. 81–94.
7. *Щелкунов Е. Л.* Интегральное действие психотропных лекарств на баланс холино-, адрено- и серотонинергических процессов как основа их терапевтического действия и поведенческих эффектов // Материалы второго Всероссийского съезда невропатологов и психиатров. — М., 1967. — С. 553–555.
8. *Blier P.* The pharmacology of putative early-onset antidepressant strategies // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 13. — P. 57–66.
9. *Korf J., van Praag H. M.* Retarded depression and the dopamine metabolism // Psychopharmacologia. — 1971. — Vol. 19 (2). — P. 199–203.

10. *Lapin I. P., Oxenkrug G. F.* Intensification of the serotoninergic processes as a possible determination of the thymoleptic effect // Lancet. — 1969. — Vol. 1. — N 7587. — P. 132–136.
11. *Schildkraut J. J.* The catechoamine hypotheses of affective disoders: A rewiew of supporting evidence // Am. J. Psychiatr. — 1965. — V. 122. — P. 509–522.
12. *Stahl S. M.* Neuroscientific basis and practical application. — Cambridge Universisty Press, 2013. — 608 p.

Список сокращений

АД — антидепрессанты

АП — антипсихотики

КТ — комбинированная терапия

ЛС — лекарственное средство

ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» Минздрава России — федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ЦНС — центральная нервная система

МЕТАБОЛИЧЕСКИЕ НАРУШЕНИЯ У ПАЦИЕНТОВ С АФФЕКТИВНЫМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Г. Э. Мазо, Г. В. Рукавишников, Е. Д. Касьянов

ВВЕДЕНИЕ

Повышение внимания к соматической патологии у пациентов с душевными заболеваниями — одна из заметных тенденций в развитии современной психиатрии. С одной стороны — высокая коморбидность эндогенных психических заболеваний (таких как депрессивное расстройство, биполярное расстройство) с тяжелой соматической патологией существенно влияет на качество жизни и социальное функционирование пациентов. С другой стороны — нельзя исключить, что использование психотропных препаратов в ряде случаев может способствовать формированию или ухудшению течения соматической патологии [Мазо Г. Э., 2008]. С этой точки зрения особое внимание привлекает симптомокомплекс, получивший название «метаболический синдром» (МС).

В настоящее время проблема метаболических нарушений вызывает интерес широкого круга специалистов в научном и в практическом плане. Поведенческие факторы, такие как изменение образа жизни, включающие малоподвижность, стресс, увеличение в рационе количества рафинированных углеводов и животных жиров, способствуют развитию каскада метаболических нарушений и увеличению доли ожирения, МС и сахарного диабета II типа. В психиатрии основной интерес исследователей сосредоточен на обменных дисфункциях у пациентов, страдающих шизофренией [Горобец Л. Н., Мазо Г. Э., 2014; Meyer J. et al., 2009]. Несмотря на то, что изучение состояния эндокринной системы при депрессивных расстройствах является одним из ведущих направлений биологической психиатрии и психоэндокринологии, вопросу развития метаболических нарушений у данной категории пациентов уделяется существенно меньше внимания, чем у больных с шизофренией.

Актуальность изучения обменных нарушений при аффективных расстройствах связана с широкой их распространенностью. Среди людей, страдающих депрессией, МС встречается существенно чаще, чем в общей популяции (36% против 13–15%) [Heiskanen T. H. et al., 2006]. Развитие метаболических нарушений существенно зависит от культуральных особенностей и пищевых предпочтений. Данные об исследованиях фоновых показателей гормонального профиля и их динамика в процессе терапии у больных с аффективными расстройствами в контексте изучения риска развития метаболических дисфункций в нашей стране отсутствуют. По оценке Международной федерации диабета (International Diabetes Federation, IDF) наличие МС, диагностированного в соответствии с современными критериями, увеличивает риск развития сердечно-сосудистых заболеваний в 3 раза, смерти от них в 2 раза, развития сахарного диабета II типа в 5 раз. Своевременное выявление данного симптомокомплекса имеет большое клиническое

значение, так как при соответствующем лечении и предупреждении воздействия факторов риска можно добиться исчезновения или уменьшения выраженности основных его проявлений и последствий. МС протекает без явной клинической симптоматики и редко приводит пациента к врачу, поэтому без соответствующих организационных мер, направленных на его своевременное выявление, профилактика и лечение МС невозможны.

Анализ доступных публикаций позволяет предположить, что частое сочетание депрессии с компонентами МС не случайность, обусловленная высокой распространенностью двух медицинских проблем, а имеет биологическую основу. Центральная роль здесь отводится нарушениям различных звеньев гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси (ГГН-оси) при депрессии. Активно изучается также значение дисбаланса гормонов тиреоидной оси и оси половых гормонов, а также нарушения секреции пролактина, соматотропного гормона, мелатонина, различных нейропептидов в развитии и течении депрессивных расстройств.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общие сведения и терминология

Выделение МС как отдельного нарушения до сих пор вызывает неоднозначную реакцию. И в первую очередь это связано с отсутствием убедительных представлений о его патогенезе. В медицинской науке синдром обозначает совокупность симптомов и признаков, ассоциированных с каким-либо патологическим процессом и составляющих вместе картину заболевания. Метаанализ экспериментальных и клинических исследований, в том числе проведенных в Государственном научно-исследовательском центре профилактической медицины, позволяет рассматривать каскад метаболических нарушений, имеющих причинно-следственную связь, как отдельный синдром [Мамедов М. Н., 2006]. Также причиной обсуждения МС как отдельной нозологической единицы стали критерии его определения. За последние несколько десятилетий они неоднократно пересматривались.

Концепция МС существует не одно десятилетие [Reaven G. H., 1988]. Многие клиницисты уже в середине XX века отмечали большую частоту сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) у больных с центральным типом ожирения, и до настоящего времени МС привлекает внимание специалистов, работающих в различных областях медицины. В 1988 году G. H. Reaven высказал предположение об участии инсулинорезистентности в патогенезе данного синдрома и его сердечно-сосудистых осложнений, предложив термин «метаболический синдром» или «синдром X», который включал в себя следующие показатели:

- инсулинорезистентность;
- гиперинсулинемию;
- нарушение толерантности к глюкозе;

- повышение холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛПНП) и триглицеридов (ТГ);
- снижение липопротеидов высокой плотности (ХС ЛПВП);
- артериальную гипертензию.

В 1998 году рабочая группа Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) разработала первые международные критерии МС, которые были сложны для использования в рутинной клинической практике и преимущественно опирались на патогенетические механизмы инсулинорезистентности. Обязательным критерием данного подхода были нарушения углеводного обмена (нарушения толерантности к глюкозе, гипергликемия натощак, инсулинорезистентность, СД), а критерии артериальной гипертензии (АГ), нарушений липидного обмена, ожирение и микроальбумия были дополнительными (World Health Organization, 1999).

В 2001 году предлагались критерии диагностики МС, которые были просты в использовании и нацелены на выявление пациентов высокого риска, нуждающихся в активном изменении образа жизни. Они были разработаны рабочей группой Национальной образовательной программы по снижению уровня холестерина США (NCEP). Эти критерии не ставили своей задачей диагностику инсулинорезистентности как таковой. Критерии NCEP ATP III быстро приобрели широкую распространенность и стали широко использоваться в исследованиях, в том числе эпидемиологических (табл. 1).

Таблица 1

Критерии метаболического синдрома, разработанные Национальной образовательной программой по снижению уровня холестерина США, Adult Treatment Panel III (NCEP ATP III), 2001

Любые 3 критерия из приведенных ниже:	
Объем талии (для лиц европеоидной расы)	♂ > 102 см ♀ > 88 см
ТГ	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл)
ХС ЛВП	♂ < 1,0 ммоль/л (40 мг/дл) ♀ < 1,3 ммоль/л (50 мг/дл)
АД	≥ 130/ ≥ 85 мм рт. ст.
Уровень глюкозы	≥ 6,1 ммоль/л (110 мг/дл)

В 2005 году Международная федерация диабета выдвинула новые критерии постановки диагноза «метаболический синдром» [Alberti K. G. et al., 2005] (табл. 2).

Согласно новому предложению Международной федерации диабета (2005), при диагностике МС абдоминальное ожирение (для европейцев окружность талии > 94 см для мужчин и > 80 см для женщин) рассматривается как главный компонент (в сочетании с двумя и более критериями: гипергликемией > 5,6 ммоль/л;

Таблица 2

Критерии метаболического синдрома, разработанные Международной федерацией диабета (IDF), 2005

Основной критерий — наличие центрального ожирения	
Объем талии (для лиц европеоидной расы)	♂ ≥ 94 см ♀ ≥ 80 см
Плюс любые 2 из следующих факторов:	
Уровень триглицеридов	> 1,7 ммоль/л (150 мг/дл) или лечение нарушения
Уровень холестерина липопротеидов высокой плотности (ЛПВП)	♂ < 0,9 ммоль/л (40 мг/дл) ♀ < 1,1 ммоль/л (50 мг/дл) или лечение нарушения
Артериальное давление	≥ 130/ ≥ 85 мм рт. ст. или лечение АГ
Уровень глюкозы натощак в плазме крови (венозная кровь)	≥ 5,6 ммоль/л (100 мг/дл) или СД II типа

гипертриглицеридемией > 1,7 ммоль/л; низким уровнем ХС ЛПВП < 1 ммоль/л для мужчин и < 1,3 ммоль/л для женщин; артериальной гипертонией > 130/85 мм рт. ст.). МС был признан отдельным заболеванием с идентификационным номером ICD-10-CM, кодом E88.81 (www.cardiosource.com). Отсутствие нозологической единицы «метаболический синдром» в МКБ не означает, что данное высокоатерогенное состояние должно игнорироваться.

Распространенность метаболического синдрома и изучение взаимосвязи с депрессивным расстройством

Распространенность данного синдрома в настоящее время высока и составляет 25% в США, в европейских странах — 14–15% [Ford E. S. et al., 2003]. Результаты пилотных исследований эпидемиологии данного состояния в РФ показали, что у 20,6% лиц в возрасте 30–69 лет выявляется МС, причем у женщин он встречается в 2,4 раза чаще, а с возрастом число больных увеличивается [Мамедов М. Н., 2008].

Синдром представляет собой комплекс обменных нарушений, патогенетически связанных между собой и ускоряющих развитие атеросклеротических сосудистых заболеваний — абдоминального ожирения (АО), повышения артериального давления, нарушения толерантности к глюкозе, дислипидемии. Негативное влияние МС на развитие сердечно-сосудистых заболеваний неоднократно подтверждалось крупными западными и российскими исследованиями. Значимой является проблема влияния МС на развитие СД II типа.

Однако в группе пациентов, страдающих депрессией, проявления МС встречаются чаще. Так, среди людей, которые перенесли хотя бы один эпизод депрес-

сии, распространенность МС составляет 36%, а у пациентов, которые в течение 6 лет страдают депрессией, увеличивается до 58% [Heiskanen T. H. et al., 2006]. Необходимо отметить, что в популяции пациентов, у которых диагностировано не менее трех компонентов МС, в 61,5% выявляется депрессивная симптоматика, что значительно превышает распространенность депрессии в общей популяции.

Работы последних лет позволили исследователям сделать предположение, что связующим звеном между депрессией, диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями может быть МС. Имеются научные публикации, где выявлена коморбидность депрессии и отдельных компонентов МС, таких как накопление висцерального жира, повышение уровня глюкозы, гипертензия и увеличение уровня липидов крови, ожирение [Everson-Rose S.A. et al., 2004].

Однако столь определенная связь между депрессией и МС признается не всеми учеными. Исследование, проведенное в Финляндии, в которое было включено 5691 человек молодого возраста, не показало значимой связи между депрессией и компонентами МС [Herva A. et al., 2006]. Также отрицательный результат был получен американскими исследователями, изучавшими взаимосвязь между депрессией и МС у мужчин в возрасте 17–39 лет [Kinder L. S. et al., 2004].

Нельзя исключить, что противоречивость результатов не связана с особенностями изучаемых популяций пациентов. При разработке дизайна таких исследований имеются существенные трудности. Дело в том, что риски развития МС сопряжены с множеством различных факторов. К ним относятся, например, пищевые предпочтения. Так, употребление жирной, высококалорийной пищи увеличивает риск развития метаболических нарушений. Большое значение имеют образ жизни, физические нагрузки, вредные привычки, такие как курение. Немаловажным является и подход к диагностике МС, когда использование различных критериев значительно затрудняет интерпретацию исследований.

Учитывая, что в настоящее время отсутствуют данные о едином патофизиологическом механизме отдельных компонентов МС, важными являются исследования, в которых изучается вероятностная связь отдельных компонентов МС и депрессии. Эти исследования представляют особый интерес и потому, что имеются убедительные данные, указывающие на гендерные различия в отношении физиологических и психологических аспектов ССЗ и МС. У женщин, страдающих депрессией, отмечен повышенный риск развития двух из пяти основных компонентов развития МС — увеличения окружности талии и увеличения уровня глюкозы, также имеется тенденция к ассоциации с другими тремя компонентами (низким уровнем ЛПВП, гипертонией и увеличением уровня триглицеридов). Таким образом, у женщин имеется коморбидная связь со всеми компонентами МС. В то время как у мужчин депрессия была связана только с одним, хотя и обязательным компонентом МС — увеличением окружности талии [Toker S. et al., 2007]. Учитывая, что МС может быть зарегистрирован только при наличии не менее трех компонентов, это, возможно, и объясняет тот факт, что у женщин более четко определяется связь депрессии и МС.

Кроме этого, нельзя исключить влияние на коморбидность депрессии и МС показателей, характеризующих аффективный статус. Так, имеются данные, свидетельствующие о влиянии тяжести депрессии на регистрацию МС. При обследовании 1598 пациентов были получены убедительные данные, свидетельствующие, что с утяжелением депрессии регистрируется больше компонентов, составляющих МС. Причем в этом же исследовании было показано, что тревога (изолированная от депрессии) не влияет на частоту и представленность метаболических нарушений [Skilton M. et al., 2007].

Гипотезы, лежащие в основе коморбидности депрессии и компонентов метаболического синдрома

Изучение коморбидности депрессии и компонентов МС позволяет говорить, что присутствие этих двух медицинских проблем может иметь биологическое объяснение. В настоящее время в литературе обсуждаются следующие основные гипотезы:

- дисрегуляция гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси;
- влияние вегетативной нервной системы;
- фармакогенное воздействие.

Роль гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси в коморбидности депрессии и метаболического синдрома

В качестве одного из наиболее вероятных патогенетических механизмов, связывающих депрессию и МС, в настоящее время рассматривается дисрегуляция ГГН-оси, в которой кортизол является важнейшим компонентом. Множество исследований направлено на изучение дисрегуляции ГГН-оси и депрессии. В частности, в течение многих лет обсуждаются факты, говорящие об участии гиперкортизолемии в патогенезе депрессивных расстройств. Но повышение уровня кортизола оказывает множественное влияние на функционирование организма. Именно с повышением уровня данного гормона ассоциируют такие компоненты МС, как брюшной тип ожирения и резистентность к глюкозе [Weber-Hamann B. et al., 2006].

Среди лиц со сниженным настроением и высоким уровнем кортизола имеется большая распространенность МС, и предполагается, что гиперкортизолемия при депрессии является фактором риска развития МС [Vogelzangs N. et al., 2007]. Вместе с тем, не все проведенные работы подтверждают данную корреляцию. В исследовании Otte et al. (2004) не была выявлена связь между уровнем кортизола и параметрами МС. Это указывает на важность дальнейшего изучения дисфункций ГГН-оси (в частности, уровня кортизола) для понимания взаимосвязи между депрессией и метаболическими нарушениями.

Таким образом, встает вопрос: какие механизмы могут лежать во взаимосвязи между гиперкортизолемией при депрессии и МС? Согласно одной из гипотез, кортизол связывается с глюкокортикоидными рецепторами, которые в большом количестве располагаются в депо висцерального жира, там он активирует

липопротеидлипазу и препятствует мобилизации липидов, что приводит к накоплению триглицеридов в этой области. Анализ также показывает, что эти эффекты являются еще более выраженными в сочетании с ингибированием стероидных гормонов. При этом низкий уровень стероидных гормонов регистрируется и при депрессии [Barrett-Connor E. et al., 1999]. Возможно, это и объясняет, почему сочетание депрессии и высокого уровня кортизола увеличивает распространенность МС.

В патогенезе МС предполагается также нарушение метаболизма кортизола. Увеличение активности фермента висцеральных адипоцитов (11 beta-hydroxysteroid-dehydrogenase), преобразующего кортизол в кортизон, может привести к повышенному воздействию кортизола на тканевом уровне, приводя к увеличенной пролиферации и дифференцировке висцеральных жировых клеток, и тем самым способствовать развитию висцерального ожирения. Также могут быть задействованы и центральные механизмы, поскольку глюкокортикоиды оказывают большое влияние на рацион питания. Повышенная концентрация глюкокортикоидов, наблюдаемая при хроническом стрессе, способствует предпочтению высококалорийной пищи. Острый или хронический стресс воздействует на регуляцию ГГН системы, стимулирующую аппетит [Pirkola S. P. et al., 2005].

Другое направление изучения связи депрессии и МС — это факторы воспаления. Депрессия и гиперактивность оси ГГН связаны с воспалением, что, в свою очередь, приводит к обменным нарушениям. Опубликованы исследования, свидетельствующие о том, что провоспалительные цитокины могут играть важную роль при метаболических нарушениях, оказывая влияние на серотонинергическую нейротрансмиссию и вызывая развитие депрессии [Charo I. F. et al., 2004]. Инсулинорезистентность также способствует уменьшению серотонинергической активности в центральной нервной системе, участвуя в развитии аффективных нарушений [Pirkola S. P. et al., 2005]. Это является основанием для подтверждения гипотезы: сочетание депрессии и гиперкортизолемии может увеличить риск развития МС.

Анализ имеющихся публикаций показывает, что связь депрессии и МС подтверждается не всегда. Возможно это связано с тем, что депрессивная симптоматика ассоциируется не только с высоким, но и с низким уровнем кортизола [Oldehinkel A. J. et al., 2001]. Причем полученные данные свидетельствуют, что клиническая картина депрессии зависит от уровня кортизола. Так, гипокортизолемию при депрессии связывают с физической слабостью, усталостью и болью, в то время как гиперкортизолемию — с более тяжелыми депрессивными симптомами. Кроме того, было высказано мнение, что при меланхолической депрессии имеет место гиперактивность оси ГГН, тогда как гипоактивность данной оси предполагает развитие атипичной депрессии. Также гиперкортизолемия ассоциируется и с депрессией с психотическими симптомами, при которой имеется повышенный риск смерти от ССЗ [Coryell W. et al., 2008]. Поэтому вполне возможно предположить, что гиперактивность ГГН-оси вызывает конкретный подтип депрессии, и может оказаться, что именно этот подтип депрессии связан с МС.

Это дает возможность выделить из пациентов, страдающих депрессией, группу риска по развитию МС. В связи с этим при диагностике меланхолической депрессии и депрессии с психотическими симптомами необходимо провести дополнительный комплекс исследований для выявления возможных метаболических нарушений.

Необходимо отметить, что большинство исследований по изучению взаимосвязи депрессии и МС проведены среди пациентов старше 60 лет. Ведь возраст имеет огромное значение, так как необходимо учитывать и влияние половых стероидов, роль которых в патогенезе МС доказана. Это указывает на необходимость дальнейшего более детального изучения данного вопроса.

Влияние вегетативной нервной системы на связь депрессии и метаболического синдрома

Также предполагается роль вегетативной нервной системы в коморбидности депрессии и МС, поскольку депрессия связана с изменениями частоты сердечных сокращений и снижением вариабельности сердечного ритма, что также может способствовать развитию метаболических нарушений. Это согласуется с имеющимися данными о том, что повышение частоты сердечных сокращений и снижение вариабельности сердечного ритма связаны с МС и ССЗ.

Влияние фармакогенного фактора на связь депрессии и метаболического синдрома

Нельзя исключить и влияние фармакологического фактора на развитие МС у пациентов с депрессивным расстройством. Об этом заставляют задуматься эпидемиологические данные, указывающие на присутствие метаболических нарушений у 56% пациентов, длительно страдающих депрессивным расстройством, против 15% в общей популяции.

Однако современные данные по этому вопросы весьма противоречивы. Известно, что различные классы антидепрессантов оказывают разное влияние на метаболические и эндокринные функции. Ранее было выявлено, что в группе пациентов, получавших трициклические антидепрессанты, часто наблюдалось значительное увеличение массы тела и нарушение толерантности к глюкозе, в то время как при терапии ингибиторами обратного захвата серотонина был получен лучший контроль за уровнем глюкозы. Вместе с тем, у пациентов, получавших амитриптилин, наблюдалось уменьшение концентрации свободного кортизола, в то время как у получавших пароксетин, напротив, изменений уровня свободного кортизола не выявлялось [Deuschle M. et al., 2003].

Проведенный анализ публикаций показал, что при изучении вопросов коморбидности депрессии и МС имеется много противоречивых результатов. Возможно, это связано с методологическими сложностями, которые зачастую затрудняют сопоставление результатов различных публикаций. При проведении таких исследований необходимо учитывать множество факторов, таких как пол, возраст, вредные привычки, образ жизни и особенности питания. Однако при

этом в большинстве доступных нам публикаций недостаточное внимание уделяется клинической структуре депрессии, которая может иметь существенное значение в оценке рисков развития МС у пациентов с депрессивными расстройствами.

Таким образом, на данном этапе развития науки имеются данные, позволяющие предположить, что частое сочетание депрессии с компонентами МС не случайно и обусловлено высокой распространенностью двух медицинских проблем, имеющих биологическую основу. Пациенты, страдающие депрессией, склонны к повышенному риску развития МС, что определяет необходимость внимательного отношения к физическому состоянию этих больных и своевременного диагностирования данного симптомокомплекса в связи с тем, что это состояние является обратимым и при соответствующем лечении можно добиться редукции или уменьшения выраженности основных проявлений синдрома; с другой стороны, МС предшествует развитию таких заболеваний как атеросклероз и сахарный диабет II типа, являющихся в настоящее время основными причинами повышенной смертности населения индустриально развитых стран. Анализ накопленных данных позволяет рассуждать о том, что МС не является случайным сочетанием факторов риска. Распространенность МС в два раза превышает распространенность СД. С учетом высокого риска сердечно-сосудистых осложнений, МС должен рассматриваться как серьезная медико-социальная проблема.

Вместе с тем, не только МС входит в понятие «метаболические нарушения», в него включены также увеличение массы тела, нарушения метаболизма глюкозы (гипергликемия, инсулинонезависимый сахарный диабет или сахарный диабет II типа, диабетический кетоацидоз), увеличение аппетита.

Особого внимания заслуживает проблема изменения массы тела — одного из нарушений, входящих в структуру МС. Актуальность изучения этого аспекта нейроэндокринных дисфункций обусловлена тем, что увеличение массы тела существенно повышает риск таких заболеваний, как гипертензия, дислипидемия, СД II типа, ССЗ, и представляет серьезную угрозу для общественного здоровья. Избыточный вес и, как следствие, ожирение, по данным ВОЗ, в настоящее время достигли уровня глобальной эпидемии. Это относится, в первую очередь, к высокоразвитым странам. Так, в США одна треть взрослого населения страдает ожирением, и эта цифра неуклонно растет [Wang Y. et al., 2008]. В Австралии ожирение регистрируется у 19% мужчин и 22% женщин [Thorburn A. W., 2005]. По данным Института питания Российской академии медицинских наук, распространенность ожирения среди населения России составляет 23%, причем регистрируется дальнейший рост [Тутельян В. А., 2005].

В течение последних лет стало уделяться внимание проблеме взаимосвязи избыточного веса и ожирения с депрессивным расстройством. Одним из актуальных вопросов остается: существует ли между ожирением и другими медицинскими проблемами коморбидная связь, или это сопутствующие заболевания, частая регистрация которых в популяции создает иллюзию их взаимовлияния? Действительно, когда вопрос касается диабета II типа или сердечно-сосудистых нарушений,

доказана общность патогенетических механизмов, и уменьшение массы тела существенно уменьшает риск развития этих заболеваний. В других случаях зачастую вопрос взаимовлияния остается открытым.

Терапевтические аспекты взаимовлияния депрессии и ожирения

Основной принцип коррекции избыточного веса и ожирения — адекватные физические нагрузки и соблюдение определенных пищевых ограничений. Физические упражнения оказывают мощное влияние на депрессивные симптомы. Исследования показывают, что регулярные физические упражнения связаны с более низкими показателями депрессии, невротических расстройств и тревоги почти во всех возрастных группах [Moor M. H. et al., 2006]. Многие исследования сфокусированы на физических упражнениях, оказывающих благоприятный эффект на аффективное состояние. Выявлено, что их эффекты проявляются через механизмы, подобные тем, что лежат в основе действия антидепрессантов, — активацию моноаминергической передачи в различных участках мозга [Russo-Neustadt A. A. et al., 2004].

При обсуждении вопроса связи депрессии и ожирения необходимо остановиться на вопросах фармакотерапии. Хотя определенные антидепрессанты отличаются по потенциальной возможности увеличения массы тела, повышение веса пациентов в процессе лечения клиницистами рассматривается как обычный ход терапевтического процесса. И действительно, зачастую нарастание массы тела на ранних этапах лечения оценивается как положительный эффект, свидетельствующий об антидепрессивной активности. Но данные литературы говорят о необходимости более осторожного подхода к оценке этих клинических изменений. Так, быстрый набор массы тела и развитие ожирения рассматривают как предиктор отрицательной чувствительности к антидепрессантам у пациентов с депрессивным расстройством. В более поздних исследованиях было показано, что эта закономерность в большей степени присуща антидепрессантам, влияющим на норадренергическую трансмиссию (нортриптилин), и не прослеживается при использовании препаратов с преимущественной серотонинергической активностью (эсциталопрам) [Uher R., Mors O. et al., 2009]. Появление в последние десятилетия новых групп антидепрессантов не разрешило полностью проблемы купирования депрессивных состояний и часто требуется использование комбинированной терапии с использованием препаратов разных фармакологических групп. Фармакотерапия вызывает ряд нейроэндокринных эффектов, к которым относятся МС, синдром гиперпролактинемии, изменения функции щитовидной железы. Различные классы антидепрессантов оказывают разное влияние на метаболические и эндокринные функции.

В контексте обсуждаемых вопросов несомненный интерес представляет эндокринологический подход (исследование гормональных показателей) к изучению проблемы метаболических нарушений у пациентов с депрессивным расстройством, который в определенной степени позволит уточнить патофизиологические механизмы развития депрессивных расстройств, будет способствовать определению

гормональных предикторов развития метаболических нарушений у данной категории пациентов и даст возможность минимизировать развитие нейроэндокринных побочных эффектов при проведении фармакотерапии [Горобец Л. Н., Мазо Г. Э., 2014].

Общие практические рекомендации

1. Для своевременного выявления метаболического синдрома с целью предотвращения его осложнений необходимо совершенствование знаний врачей-психиатров о риске обменных нарушений, которому подвержены больные с аффективными расстройствами, и о факторах, способствующих развитию этих нарушений.

2. Для минимизации рисков ухудшения метаболического статуса пациентов с аффективными расстройствами в процессе фармакотерапии целесообразно проведение организационных мероприятий, направленных на разработку и внедрение стандартов обследования, которые включают: определение индекса массы тела (ИМТ), объема талии, артериального давления, уровня глюкозы и липидного спектра.

3. Учитывая роль тиреоидной патологии в формировании обменных нарушений, всем пациентам с аффективными расстройствами необходимо рекомендовать проведение ТТГ-скрининга до назначения тимоаналептической терапии и контроль ТТГ в процессе лечения.

4. Пациенты, входящие в группу риска по формированию метаболического синдрома и развитию его осложнений, нуждаются в применении тимоаналептической терапии с использованием преимущественно метаболически нейтральных препаратов.

5. Для профилактики развития осложнений метаболического синдрома в виде сердечно-сосудистых заболеваний фармакотерапию психотропными препаратами целесообразно сочетать с лекарственными средствами, благоприятно влияющими на липидный спектр.

6. Положительный эффект может оказать внедрение образовательных программ для пациентов и их родных, ориентированных на формирование здорового образа жизни, важность физической нагрузки, а также информирование пациентов о факторах риска обменных нарушений и сердечно-сосудистых заболеваний.

Список литературы

1. *Горобец Л. Н., Мазо Г. Э.* Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2014 — Т. 114, № 10. — С. 122–130.
2. *Мазо Г. Э.* Перспективы развития эндокринологической психиатрии // Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных психических расстройств: сб. научных трудов. — СПб., 2008 — С. 210–224.
3. *Мамедов М. Н.* Метаболический синдром — больше, чем сочетание факторов риска: принципы диагностики и лечения. — М.: Верваг Фарма, 2006. — С. 7–42.
4. *Тутельян В. А.* Наука о питании: прошлое, настоящее, будущее // Вопросы питания. — 2005. — № 6. — С. 3–10.

5. *Alberti K. G., Zimmet P., Shaw J.* The metabolic syndrome — a new worldwide definition // Lancet. — 2005. — Vol. 366. — P. 1059–1062.
6. *Allgood-Merten B., Lewinsohn P. M., Hops H.* Sex differences and adolescent depression // J. Abnormal Psychol. — 1990. — Vol. 99 (1). — P. 55–63.
7. *Barrett-Connor E., von Muhlen D. G., Kritz-Silverstein D.* Bioavailable testosterone and depressed mood in older men: the Rancho Bernardo Study // J. Clin. Endocrinol. Metab. — 1999. — Vol. 84. — P. 573–577.
8. *Coryell W., Fiedorowicz J., Zimmerman M.* Young EHPA-axis hyperactivity and mortality in psychotic depressive disorder: Preliminary findings // Psychoneuroendocrinology. — 2008. — Vol. 33. — P. 654–658.
9. *Charo I. F., Taubman M. B.* Chemokines in the pathogenesis of vascular disease // Circ. Res. — 2004. — Vol. 95. — P. 858–866.
10. *Deuschle M., Hamann B., Meichel C. et al.* Antidepressive treatment with amitriptyline and paroxetine: effects upon saliva cortisol concentrations // J. Clin. Psychopharmacol. — 2003. — Vol. 23. — P. 201–205.
11. *Everson-Rose S. A., Meyer P. M., Powell L. H. et al.* Depressive symptoms, insulin resistance, and risk of diabetes in women at midlife // Diabet Care. — 2004. — Vol. 27. — P. 2856–2862.
12. *Otte C., Marmar C. R., Pipkin S. S. et al.* Depression and 24-hour urinary cortisol in medical outpatients with coronary heart disease: The Heart and Soul Study // Biol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 56. — P. 241–247.
13. *Oldehinkel A. J., van den Berg M. D., Flentge F. et al.* Urinary free cortisol excretion in elderly persons with minor and major depression // Psychiat. Res. — 2001. — Vol. 104. — P. 39–47.
14. *Heiskanen T. H., Niskanen L. K., Hintikka J. J. et al.* Metabolic syndrome and depression: a cross-sectional analysis // J. Clin. Psychiatry. — 2006. — Vol. 67. — P. 422–427.
15. *Herva A., Rasanen P., Miettunen J. et al.* Co-occurrence of metabolic syndrome with depression and anxiety in young adults: the Northern Finland 1966 Birth Cohort Study // Psychosom. Med. — 2006. — Vol. 68. — P. 213–236.
16. *Kinder L. S., Carnethon M. R., Palaniappan L. P. et al.* Depression and the metabolic syndrome in young adults: Findings from the Third National Health and Nutrition Examination Survey // Psychosom. Med. — 2004. — Vol. 66. — P. 316–322.
17. *Pirkola S. P., Isomets K. E., Suvisaari J. et al.* DSM–IV mood-, anxiety- and alcohol use disorders and their comorbidity in the Finnish general population — results from the Health 2000 Study // Soc. Psychiatry Psychiat. Epidemiol. — 2005. — Vol. 40. — P. 1–10.
18. *Meyer J. M., Stahl S. M.* Metabolic syndrome and schizophrenia / Acta Psychiatr. Scand. — 2009. — Vol. 119. — P. 4–14.
19. *Moor M. H., Beem A. L., Stubbe J. H. et al.* Regular exercise, anxiety, depression and personality: A population-based study // Preventive Med. — 2006. — Vol. 42. — P. 273–279.
20. *Reaven G. M.* Role of insulin resistance in human disease // Diabetes. — 1988. — Vol. 37. — P. 1595–1607.
21. *Russo-Neustadt A. A., Alejandre H., Garcia C. et al.* Hippocampal brain-derived neurotrophic factor expression following treatment with reboxetine, citalopram, and physical exercise // Neuropsychopharmacol. — 2004. — Vol. 29 (12). — P. 2189–2199.
22. *Skilton M. R., Moulin P. et al.* Associations between Anxiety, Depression, and the Metabolic Syndrome // Biol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 62. — P. 1251–1257.
23. *Thorburn A. W.* Prevalence of obesity in Australia // Obes. Rev. — 2005. — Vol. 6 (3). — P. 187–189.

24. *Toker S.*, *Shirom A., Melamed S.* Depression and the metabolic syndrome: gender-dependent associations // Depression Anxiety. — 2007. — Vol. 25 (8). — P. 661–669.
25. *Vogelzangs N., Suthers K., Ferrucci L. et al.* Hypercortisolemic Depression is Associated with the Metabolic Syndrome in Late-Life // Psychoneuroendocrinology. — 2007. — Vol. 32 (2). — P. 151–159.
26. *Uher R.*, *Maier W., Hauseret J. et al.* Differential efficacy of escitalopram and nortriptyline on dimensional measures of depression // Br. J. Psychiatry. — 2009. — Vol. 194. — P. 252–259.
27. *Wang Y., Beydoun M. A., Liang L. et al.* Will All Americans Become Overweight or Obese? Estimating the Progression and Cost of the US Obesity Epidemic // Obesity. — Vol. 16 (10). — P. 2323–2330.
28. *Weber-Hamann B., Werner M., Hentschel F. et al.* Metabolic changes in elderly patients with major depression: evidence for increased accumulation of visceral fat at follow-up // Psychoneuroendocrinology. — 2006. — Vol. 31. — P. 347–354.
29. World Health Organization Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications: World Health Organization Report. Part 1: Diagnosis and classification of diabetes mellitus. — Geneva: WHO, 1999. — 59 p.

Список сокращений

АГ — артериальная гипертензия

АО — абдоминальное ожирение

ГГН-ось — гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковая ось

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

МС — метаболический синдром

МКБ — международная классификация болезней

ИМТ — индекс массы тела

СД — сахарный диабет

ССЗ — сердечно-сосудистые заболевания

ТГ — триглицериды

ТТГ — тиреотропный гормон

ХС ЛПНП — холестерин липопротеидов низкой плотности

ХС ЛПВП — холестерин липопротеидов высокой плотности

IDF — International Diabetes Federation (Международная федерация диабета)

ДИАГНОСТИКА СОСТОЯНИЙ ПСИХИЧЕСКОЙ СПУТАННОСТИ В ПОЗДНЕМ ВОЗРАСТЕ И ИХ ТЕРАПИЯ

Л. С. Круглов

ВВЕДЕНИЕ

Термин «психическая спутанность» (confusion mentale) впервые появился в трудах P. Meinert [цит. по 1] в XIX в. и использован им как описательная характеристика при состояниях аменции, трактовавшихся в тот период достаточно широко, а в рамках современных устоявшихся клинических представлений относящихся к одному из вариантов нарушения сознания. Последние разделяются на разные степени выключения (угасания) сознания, вплоть до комы, и синдромы его помрачения, которые и включают аменцию. При этом нарушения сознания объединяют такие кардинальные признаки, как затруднение или отсутствие контакта с больным, дезориентировка разной глубины, элементы бессвязности мышления, особенно ярко представленные при аменции, и последующая амнезия болезненного периода.

Со временем в литературе закрепился и термин «состояния острой психической спутанности». В таком виде он был выдвинут E. Bleuler [8] и поддержан, в частности, Э. Я. Штернбергом [6]. Во многом выделение этих нарушений объяснялось тем, что нарушения сознания в позднем возрасте отличаются рядом общих клинических особенностей с нивелированием синдромальных различий, свойственных аналогичным психозам более ранних возрастных периодов. Эти отличия включают в себя следующие компоненты.

1. Сочетание элементов делирия и аменции. В результате клиническая картина оказывается малодифференцированной в плане принадлежности к одному из подобных, хорошо известных расстройств сознания. От картины делирия в данном случае более акцентуированное расстройство ориентировки в окружающем, возможность появления истинных галлюцинаций, прежде всего — зрительных. Симптоматика же аменции находит отражение в относительной маловыраженности психомоторного возбуждения, носящего характер скорее двигательного беспокойства, суетливости и сопровождающегося явлениями растерянности, невозможности охватить ситуацию в целом. Таким образом, с точки зрения отнесения состояния к одному из наиболее часто выделяемых расстройств сознания в данном случае характерна малодифференцированность и рудиментарность проявлений.

2. Относительно острые проявления данного состояния отличаются кратковременностью и транзиторностью (возникают преимущественно в ночное время). Однако присутствует и тенденция к повторному возникновению состояний спутанности, в некоторых случаях с упорным персистированием этих явлений.

3. Отмечается частая связь с присутствующими у пациентов когнитивными нарушениями, особенно на этапе, когда они достигают степени деменции.

Термин «острая психическая спутанность» (acute confusion state) в настоящее время по-прежнему встречается не только в отечественной, но иногда и в зарубежной литературе. Однако в последней, как правило, используется понятие «делирий у пожилых» (delirium in the elderly).

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [5] это понятие соответствует рубрике F05 — делирий, не вызванный алкоголем или другими психоактивными веществами.

Эпидемиологические данные и негативное клинико-социальное значение явления психической спутанности

Хотя распространенность состояний острой спутанности в целом по пожилому населению относительно невелика и составляет от 0,4 до 2%, значительно более высокие показатели выявляются при оценке частоты подобных состояний у госпитализированного в медицинские учреждения контингента лиц позднего возраста [10]. Так, по данным тех же авторов, в целом за время госпитализации состояние острой спутанности переносят до 56% пожилых больных, причем еще чаще это происходит в отделениях интенсивной терапии — до 87%. Соответствующий показатель, установленный при поступления в общесоматические стационары, находится в диапазоне от 11 до 42%.

Следует отметить, что связь состояний психической спутанности с когнитивными нарушениями получает отражение в том факте, что при деменциях ее частота достигает 40%, причем с возрастом вероятность развития подобных явлений увеличивается [2]. В частности, на долю лиц старше 70 лет приходится около 55% случаев их развития.

Пагубная роль данного расстройства определяется, прежде всего, возникновением в связи с ним целого ряда медико-социальных проблем, а именно: трудностей терапевтической коррекции в домашних условиях и частой необходимости институционализации, проблем с организацией надлежащего ухода вследствие психического состояния, нарушения привычного контакта с близкими, дополнительной психологической и социально-бытовой нагрузки на них. Кроме того, появление психической спутанности, по крайней мере в части случаев, имеет неблагоприятное прогностическое значение в плане ухудшения соматического состояния и даже летального исхода.

Общие сведения о клинико-патогенетических механизмах спутанности у пожилых

Развитие психической спутанности в старости включает смешанные клинические механизмы. Так, собственно «старческий делирий» основным своим источником имеет мнестико-интеллектуальные (когнитивные) нарушения, способствующие дезориентировке по типу «сдвига в прошлое» и соответствующему рисунку поведения. Фактически в этом проявляется хорошо известное действие закона Рибо, согласно которому при развитии прогрессирующего церебрально-органического патологического процесса дольше всего в памяти сохраняются

события отдаленного прошлого, либо события, которые многократно повторялись на протяжении жизни, будучи связанными, например, с профессиональной деятельностью пациентов. В результате возникает амнестическая, по своей сути, дезориентировка. Таким образом, в этом случае говорить о нарушенном сознании в полной мере нельзя и понятие «старческий делирий» носит условный характер.

Наряду с этим в работах известных психиатров, в частности J. Willi [29], было показано и более частое возникновение острых психозов в старости по механизму так называемых «реакций экзогенного типа». При этом констатировалось, что такой тенденции вполне могут способствовать «накопление» и коморбидность различных соматических болезней, снижение сопротивляемости организма соматическим вредностям, а также наличие той или иной степени органических мозговых изменений, создающих условия повышенной чувствительности к внешним воздействиям. Несомненно также, что возрастные изменения обменных процессов и снижение функции мочевыделительной системы создают условия повышенного риска возникновения различных интоксикаций, в том числе медикаментозно обусловленных.

В нейрохимическом патогенезе состояний острой психической спутанности, который все еще остается недостаточно ясным, существенное значение придается холинергической блокаде и активизации допаминовой нейромедиации [14]. Эти патологические изменения, в свою очередь, могут провоцироваться широким набором метаболических или ишемических нарушений [21]. Важное значение в этой связи имеет и снижение гематоэнцефалического барьера, которое делает мозг более чувствительным к влиянию системных изменений [12]. В результате травма, инфекции и хирургические вмешательства, вызывающие увеличение концентрации в крови цитокинов воспалительной направленности, оказывают или непосредственное токсическое действие на нейроны, или, как указано выше, повреждают процессы нейромедиации.

Предрасполагающие и провоцирующие факторы в структуре причин психической спутанности

Исходя из клинических и патогенетических механизмов развития данного состояния следует отметить, что общий набор причин, способных вызвать его у пожилого человека, должен отличаться существенным разнообразием, поскольку в силу ослабленности защитных свойств организма и естественного с возрастом, а тем более связанного с соответствующими болезнями, ухудшения когнитивного функционирования вероятность реакции в виде спутанности в ответ на многие внешние воздействия возрастает. В то же время в литературе представлен анализ подобных факторов, которые были, с одной стороны, сгруппированы по общности основных механизмов воздействия, а с другой — были разделены на изначально существующие в течение продолжительного времени особенности состояния пациента и непосредственно предшествовавшие по времени возникновению спутанности [16]. Указанные факторы представлены в таблице 1.

Таблица 1

Факторы, предрасполагающие и провоцирующее развитие психической спутанности

Предрасполагающие факторы	Провоцирующие факторы
Существенное снижение зрения Тяжелая соматическая патология Ухудшение когнитивного функционирования Повышение показателей мочевины и креатинина	Физическая травматизация Одновременное назначение более 3 лекарственных препаратов Психические травмы или резкие изменения жизненной ситуации Инфекции, интоксикации, острые соматические заболевания

Критерии диагностики

Диагностические критерии рубрики F05 МКБ-10 включают следующие признаки:

а) измененное сознание и внимание (от оглушения до комы; сниженная способность направлять, фокусировать, поддерживать и переключать внимание);

б) глобальное расстройство познания (искажения восприятия, иллюзии и галлюцинации, в основном зрительные; нарушения абстрактного мышления и понимания с или без преходящего бреда, но обычно с некоторой степенью инкогеренции; нарушение непосредственного воспроизведения и памяти на недавние события с относительной сохранностью памяти на отдаленные события; дезориентировка во времени, а в более тяжелых случаях в месте и собственной личности);

в) психомоторные расстройства (гипо- или гиперактивность и непредсказуемость перехода от одного состояния к другому; увеличение времени; повышенный или сниженный поток речи; реакции ужаса);

г) расстройства ритма сон-бодрствование (бессонница, а в тяжелых случаях — тотальная потеря сна или инверсия ритма сон-бодрствование: сонливость днем, ухудшение симптомов в ночное время; беспокойные сны или кошмары, которые при пробуждении могут продолжаться как галлюцинации);

д) эмоциональные расстройства, как, например, депрессия, тревога или страхи. Раздражительность, эйфория, апатия или недоумение и растерянность.

Вместе с тем следует отметить, что за рубежом получил распространение несколько более алгоритмизированный набор рассматриваемых критериев (Confusion Assessment Method) [17]. Он включает в себя:

а) Острое начало и флюктуирующее течение. Эти явления получают отражение в позитивных ответах на вопросы: имеются ли данные об остром ухудшении когнитивного функционирования? Имеются ли данные об изменениях в течение дня патологического рисунка поведения больного, при которых оно то улучшается, то становится еще более неприемлемым?

б) Нарушение внимания. Имеются ли у пациента трудности при сосредоточении внимания, например в форме повышенной отвлекаемости или трудностей удержания информации даже на коротком интервале времени?

в) Дезорганизация мышления. Проявляются ли признаки такой дезорганизации в форме бессвязности, хаотичности, непоследовательности мыслительных процессов?

г) Признаки нарушения сознания в поведении (отрешенность, пассивность, хаотическое беспокойство) и степени доступности пациента контакту.

При этом диагноз спутанности выставляется при обязательном наличии пунктов а) и б), а также одного из двух последних критериев.

Таким образом, следует отметить, что состояния психической спутанности:

а) могут возникать как на фоне деменции, так и без таковой;

б) в последнем случае речь идет об экзогенном механизме их возникновения;

в) представляют собой комбинацию разных вариантов помрачения сознания (прежде всего делирия) в редуцированном виде;

г) требуют комплексного лечения, включающего соматотропные и психотропные лекарственные средства.

Клинические варианты состояний спутанности

Данные клинические варианты выделяются в зависимости от особенностей нарушений в моторной сфере, т. е. в рисунке поведения.

1. Гиперактивный. Характеризуется явлениями двигательного беспокойства, которое имеет малоцеленаправленный, хаотичный оттенок. Подобное поведение создает проблемы близким при пребывании больного в домашних условиях и нередко делает последнее невозможным. Обычно пациент полагает, что находится на работе, где ему нужно выполнять служебные функции, или собирается в дорогу, как будто ему предстоит какая-то поездка. При этом он может собирать домашние вещи, в том числе не принадлежащие ему, в одном месте, упаковывать их, пытаться переставлять различные предметы и т. п. В ходе подобных действий возможны и агрессивные тенденции, особенно если в ответ на свои намерения он сталкивается с попытками возражения. Вместе с тем хаотический характер действий больного может привести и к травматизации его самого при неосторожных движениях, попытках покинуть помещение через окно в состоянии тревожного аффекта.

2. Гипоактивный. Подобный вариант психической спутанности, на первый взгляд, является менее проблемным для окружающих, поскольку пациент заторможен и обычно находится в положении лежа. Однако, если на фоне подобных двигательных особенностей одновременно выявляются другие признаки психической спутанности, есть основания полагать, что существует высокая вероятность прогрессирующего утяжеления физического состояния и угроза летального исхода. В данном случае спутанность может стать предвестником последнего.

3. Смешанный. В этом случае имеются чередования заторможенности с хаотической возбужденностью, что обычно сопровождается выраженной инверсией цикла сон-бодрствование, упомянутой выше.

В классификации МКБ отмечается, что разграничение острого и подострого типов течения делирия не имеет принципиального значения. Однако выделение персистирующего делирия, с учетом более вероятного его развития именно в пожилом и старческом возрасте и принимая во внимание клиническое значение подобного состояния, безусловно требует его корректной констатации и оценки. В этой связи следует отметить, что в статистической структуре типов течения делирия у пожилых данная форма составляет до 40,6% [11]. Причем наличие постоянной тенденции к возобновлению симптоматики состояния характеризуется крайне неблагоприятным прогностическим значением. Последнее затрагивает высокую вероятность прогрессирующего когнитивного снижения с неизбежным ухудшением социального функционирования. Соответственно, возрастает и объем, а также трудности осуществления систематического ухода. Также ухудшается и прогноз для жизни — смертность у таких больных достигает 39%, что в 4 раза выше, чем при транзиторном течении.

Дифференциальная диагностика

Поскольку в клинической картине спутанности присутствуют когнитивные нарушения, а также проявления аффективных расстройств и изменение рисунка поведения, возникает необходимость отграничения данного состояния от иных распространенных в пожилом возрасте психопатологических синдромов. В этой связи, прежде всего, следует иметь в виду деменцию и депрессию. Критерии разграничения с ними психической спутанности представлены в таблице 2.

Таблица 2

Критерии дифференциальной диагностики спутанности, депрессии и деменции

Депрессия	Деменция	Спутанность
Внезапное начало	Преимущественно постепенное начало	Возможно определение дня начала
Стойкое течение	Хроническое течение с тенденцией к прогрессированию	Острота симптоматики
Обратимость когнитивного дефицита	Малообратимость когнитивного дефицита	Транзиторность с ундуляцией
Предшествующие депрессивные эпизоды (в т. ч. в семейном анамнезе)	Без указаний на депрессию в анамнезе	Без указаний на депрессию в анамнезе
Развернутость синдрома	Отдельные аффективные проявления лабильного или апатического типа	Тревога, ажитация
Ранние пробуждения или трудности засыпания	Нарушение цикла сон–бодрствование	Ночные обострения

Меры профилактики психической спутанности

Значение профилактики рассматриваемых состояний трудно переоценить. Имеются данные, согласно которым исключение факторов риска возникновения данного состояния приводит к сокращению частоты его возникновения на 30–40% [13].

Исходя из данных таблицы 1, очевидно, что в большей степени возможность устранения причин спутанности относится к провоцирующим ее факторам. В число последних, в частности, входит максимальное исключение риска физической травматизации: падений на улице, в помещениях и ванных комнатах со скользким полом. Известно также, что многие пожилые пациенты получают одновременно целый ряд медикаментозных средств по поводу комплексной соматической патологии. В этой связи, как отмечено в указанной выше таблице, применение даже четырех препаратов (при том что общепринятым представлением о полипрагмазии является их назначение в количестве 5 и более) создает ситуацию повышенного риска возникновения спутанности.

Несмотря на то, что в основном данное состояние обусловлено биологическими механизмами и в МКБ рассматривается как органическая патология, неблагоприятные психологические и психосоциальные влияния также могут играть неблагоприятную роль. Из «регулируемых» факторов в этом отношении следует отметить нежелательность смены места проживания в позднем возрасте, особенно при наличии и других негативных показателей, способствующих спутанности. К последним необходимо, в первую очередь, отнести снижение когнитивного функционирования, особенно до степени деменции. Возможности адаптации в новой обстановке в этом случае оказываются существенно сниженными, что будет способствовать амнестической дезориентировке.

При организации условий пребывания лиц позднего возраста в учреждениях социального обеспечения и ухода следует формировать систему профилактики возникновения спутанности. Последняя включает следующие компоненты [22].

Оптимизация подхода ухаживающего лица

1. Персонификация подхода. Необходимо терпеливо подсказывать и напоминать проживающим в таких учреждениях о тех или иных событиях, предстоящих встречах, распорядке времени приема пищи и т. п. Следует отвлекать пожилых людей от негативных воспоминаний и размышлений, фокусироваться на их пожеланиях, интересах, заботах. Необходимо избегать навязывания тех или иных рутин, попыток обращаться к здравому смыслу, просьб «поднапрячься», чтобы выполнить необходимое действие.

2. В процессе терапии занятостью важно упрощать задания, разбивать их на отдельные этапы, предлагать ограниченный выбор вариантов их выполнения, использовать при этом уже известные предпочтения больного.

3. Коммуникативный стиль должен включать: простые слова и фразы; ясность обращенной к пациенту; предоставление времени для ответа и внимательное

выслушивание его; осуществление «контакта глазами»; наблюдение за интонациями или несловесными знаками пациента.

4. Необходимо реализовывать позитивный подход, не зависящий от наличия и характера психопатологии. Не следует спорить с больным относительно реальности его представлений и расстройств восприятия (галлюцинаций, бреда), допустимо принять убежденность пациента как обоснованную для него самого, следует отвлекать его, настраивать на комфортную атмосферу.

5. Важно выбирать для пациента адекватные конкретно для него формы активности, избегать бездеятельного времяпрепровождения.

Изменение средовых влияний

1. В палатах и помещениях, где располагаются пожилые люди, необходимо максимально исключить дезориентирующие факторы: дребезжание, громко работающие для других телевизоры и радио, громкий шум, излишне громкие и беспокоящие разговоры окружающих, отражения в зеркалах или тонированных стеклах, картины или иные изображения с непонятным сюжетом.

2. Следует уменьшить иные, потенциально стрессорные воздействия: напитки, содержащие кофеин, скопление большого количества людей, излишне пышные праздничные украшения, просмотр телепередач в помещении с большим количеством зрителей.

3. Необходимо улучшать условия функционирования пожилых: устанавливать знаки, подсказки, картинки, облегчающие нахождение необходимого пути, улучшать освещение для снижения риска ошибок в узнавании обстановки.

4. Целесообразно вовлекать подопечных в те или иные доступные для них проявления активности.

5. Среду пребывания следует максимально адаптировать для нахождения в ней людей старших возрастных групп: оборудовать зоны безопасного пребывания вне отделения, предоставить предметы для развития тактильных ощущений и навыков, помещениям придать сходство с домашней обстановкой, привычной подопечным, выделить рекреационные и обеденные помещения, использовать естественный и достаточно яркий свет, оборудовать банные помещения для спа-процедур, обязательно снабдить последние резиновыми ковриками для предотвращения падений, располагать специальными подъемниками в этих помещениях для транспортировки малоподвижных подопечных.

6. Использовать вывески для обеспечения нахождения пути в помещениях и окружающей их территории.

Оценка особенностей исходного психического состояния пожилых людей как основа для построения корригирующей терапии занятостью

1. При наличии в состоянии элементов тревоги и раздражительности следует применять успокаивающие и отвлекающие воздействия:

а) индивидуально подобранные музыкальные записи;

б) ароматерапия (например, лавандой);

в) участие в приготовлении праздничных блюд, рисование, создание композиций из цветов и т. п.;
г) использование мелких домашних животных;
д) доступные для выполнения физические упражнения в хорошую погоду на открытом воздухе.

2. При наличии признаков сопротивления уходу необходимо определить мнимый, но значимый для больного источник угрозы и изменить подход к повседневному осуществлению ухода с учетом этого фактора.

3. В случае беспокоящих вскрикиваний подопечных необходимо их систематическое отвлечение от самопогружения, вовлечение в те или иные занятия:
а) индивидуализированное прослушивание музыки или звуков природы;
б) терапия «присутствием»: прослушивание аудиозаписей голосов членов семьи.

4. Для коррекции апатичности, отгороженности необходима, соответственно, психологическая стимуляция, вовлечение в те или иные занятия:
а) индивидуализированное прослушивание музыки;
б) участие в приготовлении праздничных блюд, рисование, создание композиций из цветов и т. п.

5. При повторных однотипных вопросах подопечных целесообразны попытки выявления их причины с последующим отвлечением для снятия внутреннего напряжения, которое их провоцирует. Возможны также:
а) терапия «валидацией», т. е. признание правильными некоторых ошибочных суждений подопечных, обусловленных нарушениями памяти, с последующим отвлечением внимания от них.
б) вовлечение в занятия, подобные указанным в п. 4 (участие в приготовлении праздничных блюд, рисование, создание композиций из цветов и т. п.).

Медикаментозная профилактика спутанности у больных с деменцией

Систематическое лечение антидементивными препаратами снижает риск поведенческих и психопатологических расстройств, включая психическую спутанность [24]. К подобным препаратам относятся ингибиторы холинэстераз (галантамин, ривастигмин), а также блокатор NMDA-глутаматэргических рецепторов мемантин. Вместе с тем следует учитывать возможные нежелательные (побочные) психотропные эффекты средств для лечения деменции, требующие корректного их применения.

К таким эффектам, в частности, относятся:

1. Нарушение сна. Предотвращение этого явления заключается в преимущественном назначении антидементивных препаратов в утренние часы.

2. Усиление продуктивных поведенческих и психопатологических расстройств, в том числе — спутанности. С учетом возможности такого эффекта начало терапии препаратами для лечения деменции целесообразно осуществлять вне периода обострения психического состояния. Тем самым подчеркивается

важность первичного разграничения когнитивных нарушений (включая деменцию) и состояния психической спутанности, которое приведено выше в разделе «Дифференциальная диагностика». При возникновении подобного обострения уже в процессе лечения когнитивных нарушений и при недостаточной эффективности одновременной психотропной терапии следует снизить дозы средств для лечения деменции, вплоть до полной их временной отмены.

Основные направления лечения

Вопрос о разработке стратегий терапии состояний острой психической спутанности остается актуальным [9]. Общепринятой в этой связи является необходимость коррекции соматических нарушений и в целом устранение соответствующих провоцирующих воздействий, т. е. фармакотерапия психической спутанности в основном направлена на лечение ее основных причин. Предметом дискуссий при этом остается вопрос о выборе оптимальных вариантов применения психотропных средств для купирования психотических проявлений рассматриваемого состояния. Подобная необходимость может присутствовать в тех случаях, когда поведение пациента не удается корригировать нефармакологическими методами. Соответственно, психотропные средства назначаются, когда проявляются ажитация, психомоторное возбуждение, особенно с агрессивными тенденциями. Очевидно, что в этих случаях самим пациентам и ухаживающим лицам грозит неминуемый вред.

В этой связи в обобщающих работах метааналитического характера показано, что применение у пациентов с острой спутанностью широко внедряемых в настоящее время атипичных антипсихотиков не имеет значительных преимуществ перед малыми дозами эталонного традиционного нейролептика галоперидола по результативности лечения [21]. Вместе с тем при проведении психофармакотерапии пожилых больных, особенно в случае наличия церебрально-органических изменений, лечение галоперидолом более вероятно может потребовать необходимости использования антипаркинсонических корректоров холинолитического действия, например тригексифенидила, который способен сам провоцировать явления психической спутанности [3].

В проведенных метааналитических исследованиях [22] сравнивалась эффективность лечения спутанности и частота побочных эффектов при применении галоперидола и атипичных антипсихотиков (рисперидона, оланзапина, кветиапина), а также плацебо. Оказалось, что результативность терапии при использовании низких доз галоперидола (до 3 мг в сутки) и атипичных антипсихотиков не отличалась. При этом указанные низкие дозы галоперидола не приводили также и к большей частоте побочных эффектов. Вместе с тем следует учитывать, что применение более высоких доз данного препарата сопровождается учащением побочных эффектов по сравнению с атипичными антипсихотиками, в основном — развитием синдрома паркинсонизма.

В систематическом обзоре H. Lacasse et al. [18] была показана несомненная эффективность антипсихотических препаратов (как традиционных, так и атипичных)

в лечении пациентов с острыми проявлениями спутанности, возникшими у пожилых пациентов соматических стационаров (в том числе — хирургического профиля), не имевших значительно выраженных когнитивных нарушений. Применение галоперидола, однако, чаще приводило к экстрапирамидной симптоматике.

В другом систематическом обзоре речь идет о сравнении эффективности и безопасности лечения спутанности при использовании разных представителей группы атипичных антипсихотиков [28]. Обнаружено, что рисперидон наиболее тщательно изучен в рассматриваемом аспекте. Эффективность его применения в дозах от 0,5 до 4 мг/сут. достигает от 80 до 85%. Исследования оланзапина выявили, что аналогичный показатель при его применении составляет приблизительно от 70 до 76% при использовании доз от 2,5 до 11,6 мг/сут. Эффективным и безопасным авторам обзора представляется применение кветиапина, хотя он менее изучен в связи с терапией психической спутанности.

Отдельный вопрос составляет оценка терапии психической спутанности на фоне когнитивных нарушений, включая деменцию. Хотя количество данных о применении антипсихотиков у таких пациентов растет, оно ограничено возникновением побочных эффектов. В большинстве исследований [27] показана эффективность оланзапина, кветиапина и рисперидона для лечения психотических проявлений спутанности у пациентов с болезнью Альцгеймера. Никаких существенных различий между указанными препаратами в плане эффективности и безопасности не было установлено. При этом отмечается, что побочные эффекты часто сводят на нет преимущества даже атипичных антипсихотических препаратов при лечении спутанности у пациентов с болезнью Альцгеймера. Терапия указанными препаратами, особенно рисперидоном, сопровождается повышенной частотой сердечно-сосудистых и цереброваскулярных декомпенсаций с летальными исходами [23]. В качестве факторов риска в этом отношении выделяются более высокие, чем средние, дозы препарата, принадлежность пациентов к самым старшим возрастным группам, диагноз деменции, особенно сосудистой этиологии, и сопутствующая фибрилляция предсердий. Оказалось, что срок, в течение которого риск подобных осложнений остается повышенным, составляет около 20 месяцев. Поэтому рациональное использование этих препаратов должно быть связано с тщательной оценкой наличия указанных факторов риска и очень осторожным использованием антипсихотических препаратов у больных с деменцией.

Следует отметить, что в российских стандартах[1, 2] оказания помощи больным с деменцией, а также в ряде научных публикаций фигурируют еще два препарата, применение которых отличается достаточной эффективностью и значительным уровнем безопасности. К ним относится, в частности, тиаприд. Возможность купирования проявлений психической спутанности с использованием данного препарата показана в отечественных и зарубежных публикациях [3, 7, 15, 26]. При

---

[1] Приказ Минздрава России от 20.12.2012 № 1220н.

[2] Приказ Минзрава России от 20.12.2012 № 1228н.

этом отмечается «мягкий» седативный эффект препарата, а также значимо более высокая степень переносимости и безопасности по сравнению с «эталонным» нейролептиком галоперидолом. Рекомендуемая доза тиаприда находится в диапазоне 100–300 мг/сут. в зависимости от возраста и соматического состояния пациента.

Хлорпротиксен характеризуется более выраженным седативным эффектом, и в этой связи его применение особенно показано при неэффективности тиаприда в борьбе с двигательным беспокойством. Причем в случае назначения малых доз (до 75 мг/сут.) данный эффект, как правило, не сопряжен с явлениями чрезмерной седации. Несмотря на наличие холинолитического побочного действия хлорпротиксена, при использовании его в указанных дозах подобное влияние также обычно не наблюдается.

Как было указано выше, систематическое применение антидементивных препаратов следует рассматривать как медикаментозную профилактику спутанности. В связи с вопросом о возможности начала терапии ими с целью коррекции уже развившегося подобного состояния имеются данные метаанализа [25] с оценкой эффективности и безопасности ингибитора холинэстеразы донепезила: сделано заключение об отсутствии доказательств его эффективности в этом плане.

В настоящее время не рекомендованы для терапии острых проявлений спутанности представители бензодиазепиновых производных [19]. Это связано с возможными явлениями чрезмерного седативного действия, а также легко возникающей у пожилых больных миорелаксации. Кроме того, их применение может оказать негативное влияние на когнитивное функционирование пациентов, и так страдающее из-за обычно имеющихся церебрально-органических изменений.

В целом, обобщая анализ вопроса терапии состояний психической спутанности у пожилых пациентов, необходимо отметить следующие положения.

1. Подобное лечение непременно должно включать максимально возможное смягчение действия предрасполагающих и непременное устранение провоцирующих факторов.
2. При лечении острых проявлений данного состояния, как правило, возникает необходимость включения психофармакотерапии в комплекс применяемых медикаментозных средств.
3. Назначение средств, улучшающих мозговой кровоток (циннаризин, пентоксифилин, винпоцетин), в большинстве случаев оказывается недостаточным для воздействия на острые проявления спутанности, а активирующие ноотропы (пирацетам, фонтурацетам) могут даже усилить их проявления.
4. Отсутствуют убедительные данные о возможности эффективного применения антидементивных средств на этапе острых проявлений спутанности и, с учетом элементов активирующего влияния подобных препаратов, более целесообразным является их назначение после устранения проявлений психомоторного возбуждения.

5. Существует возможность проведения лечения проявлений психической спутанности современными антипсихотиками без повышения риска возникновения побочных эффектов и при той же клинической эффективности лечения, а также с более высокими результатами в плане улучшения функционирования пациентов, что и при использовании более старых представителей класса нейролептиков.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психическая спутанность является распространенным в позднем возрасте психопатологическим синдромом. Ее этиология часто многофакторна и обусловлена сложным взаимодействием между различными предрасполагающими и провоцирующими факторами. Одним из существенных биолого-патогенетических элементов при этом является изменение функции нейрональной мембраны, что, в свою очередь, приводит к ряду нейротрансмиттерных аберраций. Психическая спутанность (делирий) часто не диагностируется у пожилых пациентов из-за особенностей поведения и когнитивного функционирования и может быть ошибочно не дифференцирована от деменции, а иногда и депрессии. Без лечения состояние, которое привело к спутанности, может иметь тяжелые последствия, с существенным риском развития терминальных изменений.

Имеющиеся к настоящему времени данные указывают на возможность использования нефармакологических методов, а также некоторых психотропных препаратов в профилактике и лечении этого состояния. Раннее выявление, правильная коррекция факторов риска и рациональное воздействие на клинические проявления могут уменьшить показатели заболеваемости для этого состояния, тем самым редуцируя проблемы в организации ухода за пожилыми людьми и обеспечивая сохранение на оптимальном уровне их контакта с близкими.

Список литературы

1. *Авербух Е. С.* Расстройства психической деятельности в позднем возрасте. — Л.: Медицина, 1969. — 284 с.
2. *Колыхалов И. В., Федорова Я. Б., Гаврилова С. И.* Состояния спутанности у пожилых пациентов с деменцией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. —2013. — № 72. — С. 25–31.
3. *Круглов Л. С.* Клинико-социальные аспекты лечения пожилых больных с психоорганическим синдромом сосудистого генеза. — СПб.: ДЕАН, 2006. — 159 с.
4. *Круглов Л. С., Беленцова Т. М., Беленцова В. С.* Применение препарата тиаприд при состояниях острой психической спутанности в позднем возрасте // Рос. психиатр. журн. —2012. — № 4. — С. 53–57.
5. Международная классификация болезней, травм и причин смерти (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств (клинические описания и указания по диагностике) / пер. с англ. — СПб.: Адис, 1994.
6. *Штернберг Э. Я.* Особые формы психозов позднего возраста // Руководство по психиатрии / под ред. А. С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 2. — С. 117–128.

7. *Allain H., Dautzenberg P. H., Maurer K. et al.* Double-blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and aggressiveness in elderly patients with cognitive impairment // Psychopharmacology. —2000. — Vol.148, N 4. — P. 361–366.
8. *Bleuler E.* Lehrbuch der Psychiatrie. — 10 Aufl. (Umbearb. von M. Bleuler). — Berlin: Springer, 1966. — 629 s.
9. *Bourne R. S., Tahir T. A., Borthwick M. et al.* Drug treatment of delirium: past, present and future // J. Psychosom. Res. —2008. — Vol. 65, N 3. — P. 273–282.
10. *Campbell N., Boustani M. A., Ayub A. et al.* Pharmacological management in delirium in hospitalized adults — a systematic evidence review // J. Cen. Intern. Med. — 2009. — Vol. 24, N 7. — P. 848–853.
11. *Cole M. G.* Persistent delirium in older hospital patients // Curr. Opin. Psychiatry. — 2010. — N 23 (3). — P. 250–254.
12. *Dimitrievic O. B., Stamatovic S. M., Keep R. F. et al.* Effects of the chemokine CCL2 on blood-brain barrier permeability during ischemia-reperfusion injury // J. Cereb. Blood Flow Metab. —2006. — Vol. 26, N 6. — P. 797–810.
13. *Fong T. G., Tulebaev S. R., Inouye S. K.* Delirium in elderly adults: diagnosis, prevention and treatment // Nat. Rev. Neurol. —2009. — Vol. 5, N 4. — P. 210–220.
14. *Hschieh T. T., Fong T. G., Marcantonio E. R. et al.* Cholinergic deficiency hypothesis in delirium: a synthesis of current evidence // J. Gerontol. Biol. Med. Sci. —2008. — Vol. 63, N 7. — P. 764–772.
15. *Heun R., Rusler M., Allain H.* Tiapride in gerontopsychiatry // Eur. Psychiatry. — 2001. — Vol. 16, Suppl. 1. — P. 3–4.
16. *Innouye S. K.* Predisposing and precipitating factors for delirium in hospitalized older patients // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 1999. — Vol. 10 (5). — P. 393–400.
17. *Inouye S. K.* The Confusion Assessment Method (CAM): Training Manual and Coding Guide. — New Haven: Yale University School of Medicine, 2003.
18. *Lacasse H., Perreault M. M., Williamson D. R.* Systematic review of antipsychotics for the treatment of hospital-associated delirium in medically or surgically ill patients // Ann. Pharmacother. — 2006. — Vol. 40 (11). — P. 1966–1973.
19. *Lonergan E., Luxenberg J., Areosa Sastre A.* Benzodiazepines for delirium // Cochrane Database Syst. Rev. — 2009. — N 4. — CD006379.
20. *Maldonado J. R.* Pathoetiological model of delirium: comprehensive understanding of the neurobiology of delirium and an evidence-based approach to prevention and treatment // Crit. Care Clin. — 2008. — Vol. 24, N 4. — P. 789–856.
21. *Miller M. O.* Evaluation and management of delirium in hospitalized older patients // Am. Fam. Physician. — 2008. — Vol. 78, N 11. — P. 1265–1270.
22. *Mittal V., Kurup L., Williamson D., Muralee S., Tampi R.* Risk of cerebrovascular adverse events and death in elderly patients with dementia when treated with antipsychotic medications: a literature review of evidence // Am. J. of Alzheimer's Dis. & Other Demen. — 2011. — Vol. 26 (1). — P. 10–28. doi: 10.1177/1533317510390351.
23. *Mittal V., Williamson D., McEnerney N. et al.* Delirium in the elderly: a comprehensive review // Am. J. of Alzheimer's Dis. & Other Demen. — 2011. — Vol. 26 (2). — P. 97–109. URL: https://doi.org/10.1177/1533317510397331.
24. *Overshott R., Karim S., Burns A.* Cholinestrase inhibitors for delirium // Cochrane Database Syst. Rev. — 2008. — N 1: CD005317.
25. *Robert P. H.*, Allain H. Clinical management of agitation in the elderly with tiapride // Eur. Psychiatry. —2001. — Vol. 16 (Suppl. 1). — P. 42–47.
26. *Saxena S., Lawley D.* Delirium in the elderly: a clinical review // Postgrad. Med. J. — 2009. — Vol. 85. — P. 405–413.

27. *Seitz D. P., Gill S. S., van Zyl L. T.* Antipsychotics in the treatment of delirium: a systematic review. — 2007. — Vol. 68, N 1. — P. 11–21.
28. *Willi J., Bleuler M.* Delirium, Dammerzustand und Verwirttheit bei korperlich Kranken // Akute psych. Begleitersch. Korperl. Krankheiten. — Stuttgart, 1968. — S. 27–128.

Список обозначений и сокращений

МКБ-10 — Международная классификация болезней, травм и причин смерти 10-го пересмотра

В т. ч. — в том числе

СИНДРОМОКИНЕЗ ФАНТАЗИРОВАНИЯ У ДЕТЕЙ С КОГНИТИВНЫМ ДЕФИЦИТОМ

И. В. Макаров, И. В. Кравченко, Р. Ф. Гасанов, А. С. Автенюк, Д. А. Емелина

ВВЕДЕНИЕ

Значение детского фантазирования в психиатрической клинике определяется задачами отграничения от симуляции и лжи, с одной стороны, и продуктивной психотической симптоматики — с другой, а также возможным влиянием на поступки, настроение и микросоциальную адаптацию. Наиболее остро эти задачи отражаются в запросах юристов к психиатрам в отношении практического применения судебных норм (преимущественно в случаях оговоров и самооговоров) и врачей соматической медицины (симуляция, синдром Мюнхгаузена). В отечественной и немецкой психиатрических школах приведенные примеры рассматривались в рамках псевдологии [Говсеев А. А., 1894; Юдин Т. И., 1926; Хромов Н. А., 1958; Delbrück A., 1891], по МКБ-10 код F68.1.

П. Б. Ганнушкин (1933) определял псевдологию как непреодолимую и часто приносящую самим псевдологам вред страсть к лганью, мастерскому, самоувлекающемуся, с целью поразить воображение собеседника. Однако за рамками классического понимания псевдологии остаются формы аутистического и компенсаторного фантазирования, которые преимущественно направленны не на захват внимания собеседника, а на саморазвлечение или компенсацию фрустрации, но в некоторых случаях могут иметь свои негативные последствия. Нами ранее проведен психопатологический анализ синдрома фантазирования у детей с различными психическими заболеваниями, предложена его типология [Макаров И. В., Кравченко И. В., 2011, 2015; Макаров И. В., 2019].

Научное внимание фокусируется на конституциональных, психогенных, психотических факторах, влияющих на формирование и развитие клинически значимых форм фантазирования. Не меньшего внимания заслуживает изучение влияния на фантазирование и связанное с ним поведение когнитивных нарушений разной выраженности, которые могут значимо влиять на психическую деятельность пациентов.

По определению А. О. Бухановского (2003), синдромокинез — раздел семиотики, изучающий динамику возникновения, развития, существования, соотношения и исчезновения структурных элементов синдрома (от момента возникновения до полного обратного развития). Структурно-динамические варианты синдромокинеза отражают варианты патогенеза. Оценка синдромокинеза имеет значение для прогноза дальнейшего развития болезни, адекватного подбора терапии, оценки эффективности терапии [Тиганов А. С., 2016].

Выделяют варианты динамики психопатологической симптоматики [Крылов В. И., 2018]: этапы — становления, формирования манифестного болезненного состояния, обратного развития; типы течения болезни — прогредиентный,

регредиентный, повторяющийся; а также частные варианты динамики — генерализацию, систематизацию, «кристаллизацию». Из частных вариантов наиболее универсальным является понятие генерализации — под которым понимают процесс расширения, «подчинения частных явлений общему принципу», распространение локального процесса на другие системы, переход простых психопатологических синдромов в сложные [Крылов В. И., 2018]. От генерализации (качественное понятие) отличают темп или скорость (количественное понятие) нарастания симптоматики. Под систематизацией понимают форму генерализации — появление вторичных элементов синдрома, связанных по содержанию с центральным элементом [Крылов В. И., 2018]. «Кристаллизация» — упорядочивание системы, приобретение ею законченности и стройности. По сути, это стабилизация и фиксация облигатных признаков синдрома [Крылов В. И., 2018]. Генерализация сопровождается усложнением клинической картины, нарастанием разнообразия психопатологической симптоматики, которая в одних случаях может реализовываться за счет усложнения симптоматики одного регистра, в других — как присоединение нарушений более сложного регистра [Крылов В. И., 2018].

Можно обозначить три уровня оценки синдромокинеза. На «верхнем» уровне синдромокинез — это взаимосвязанная динамика синдромов у конкретного пациента, характер которых лучшим образом определяет терапевтическую тактику и прогноз. Уровнем ниже синдромокинез есть динамика ведущего психопатологического синдрома, особенности которой могут определяться типологической неоднородностью синдрома. Фундамент описания синдромокинеза составляет феноменологическая оценка: феномен — симптом — симптомокомплекс — синдром [Красильников Г. Т., 2017].

В современной литературе встречаются термины: легкое нейрокогнитивное нарушение (mild neurocognitive disorders по DSM-V), легкое когнитивное расстройство (МКБ-10) и когнитивный дефицит. Первые два понятия можно считать синонимами, эти когнитивные нарушения не достигают уровня слабоумия, пациенты сохраняют самостоятельность и свободу, исключаются состояния, связанные с шизофренией и депрессией [Захаров В. В., 2015]. В то время как когнитивный дефицит, по сути, является наднозологическим обобщающим понятием. Когнитивный дефицит включает весь спектр когнитивных нарушений от легких до случаев с интеллектуальным ограничением (IQ < 70), в структуре любой нозологии [Coren S., 1999].

В когнитивных расстройствах целесообразно отличать собственно когнитивный дефицит (как результат поражения субстрата или нарушение его онтогенетического формирования, созревания) от регуляторных нарушений процессов психической активации и торможения (повышенная истощаемость, дистония, атония, ригидность и/или лабильность психических процессов). Особенно продуктивным такой подход может оказаться в отношении трактовки когнитивных нарушений у пациентов с психозами, где разница результатов психологического тестирования одного пациента во время обострений и в моменты ремиссии

(интермиссии) должна объясняться патологией в регуляторной деятельности мозга, приводящей к неспособности пользоваться имеющимися когнитивными возможностями. Разумеется, к вопросу стойкого дефекта на фоне многолетней фармакологической терапии подход может быть иной.

ПОКАЗАНИЯ И ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ МЕТОДА

Предлагаемая методика описания и оценки динамических характеристик клинически значимых форм фантазирования применима у детей и подростков, страдающих синдромом фантазирования. Методика не имеет противопоказаний, но содержит ограничения.

Из исследования исключались пациенты, перенесшие психозы. Таким образом, основные факторы, влияющие на динамику фантазирования исследуемой группы пациентов с когнитивными расстройствами, ограничились возрастным, конституциональным, психогенным. Конституциональный фактор, ввиду недостаточной зрелости детского характера для оценки его типа, учитывался лишь в случаях постановки диагноза психопатия для подростков и детей старшего возраста, а также наличия шизоформного, аутистического или истероформного синдромов для детей и подростков.

Противопоказанием к применению метода является отказ родителей условно здоровых детей от анкетирования.

С целью исследования количественных и динамических характеристик вариантов фантазирования условно здоровых детей и подростков был проведен анкетированный опрос родителей. Анкеты выдавались родителям сплошным способом в общеобразовательных ДДУ и школах. К каждому вопросному листу прилагался лист информированного согласия. Исключались дети, наблюдаемые психиатром. Обработаны данные 427 анкет, возраст детей анкетированных родителей 3–17 лет, возрастной диапазон 14 лет, тип распределения — равномерный. Анкетированных мужского пола — 46%, женского — 54%.

Экспериментальную группу составили 62 пациента отделения детской психиатрии НМИЦ ПН им В. М. Бехтерева, мальчиков 44, девочек 18. В группу включались пациенты в возрасте от 3 до 17 лет, имеющие клинически значимые особенности фантазирования, сочетающиеся с когнитивным дефицитом легкой, умеренной или тяжелой выраженности.

Критерии включения в исследование: наличие жалоб родителей на особенности фантазирования, а также трудность дифференциальной диагностики феноменов фантазирования, потребовавшие стационарного наблюдения. С целью стандартизации получаемых результатов было разработано и использовалось структурированное интервью.

Осевым критерием когнитивного дефицита выбрано нарушение мышления, определяющее уровень развития детей. Включались дети с диагнозами: задержка психического развития (F83, F06.7), легкая умственная отсталость (F70),

умеренная умственная отсталость (F71), а также имевшие психоорганический синдром (F06.06) или деменцию (F02.82). При оценке выраженности когнитивного дефицита учитывались уровень развития, отражающий сохранность мышления, наличие синдромов атонического, гиподинамического, церебрастенического и результаты психологического обследования памяти, внимания, уровня интеллекта, логопедического обследования.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

На материале анкетированного опроса родителей условно здоровых детей установлен средний возраст начала фантазирования — медиана 4 года (интерквартильный размах 3–5). В это время формируется «образное» и «речевое» фантазирование. По данным опроса четкой возрастной границы, разделяющей эти формы, нет. Родители в качестве начала фантазирования у своих детей отмечают как фантазирование с образной основой, так и с речевой основой. По времени возникновения для первого варианта указывают на год более ранний возраст — 3 (2–4) года, для второго — 4 (3–5) года. Приведем примеры начала фантазирования. Для фантазирования с опорой на зрительный образ (реже слуховой): изображение героев мультфильмов, рассказ небылиц по картинкам. Для фантазирования в повествовательной форме, в основе которого сюжет-задумка без опоры на образ: рассуждения о персонажах мультфильмов и книг с переносом их в выдуманную ситуацию, придумывание несуществовавших историй, мечтательная трансформация событий и впечатлений дня.

Встречается раннее развитие фантазирования с 1–2 лет. В 10% анкет родители отметили фантазирование у своих детей после 5 лет — медиана 7 (6–8) лет, при этом фантазирование раскрывалось в виде псевдологии (с частичным умыслом), в фантазиях о будущем и семье, в творческом выражении фантазий. Таким образом, в этой категории анкет замеченное родителями начало фантазирования соответствовало третьему по сложности этапу фантазирования — с основой в личностном реагировании на окружающий мир.

С целью выявления возрастных закономерностей анкеты были разделены на 5 групп: 3–5 лет (92 анкеты), 6–8 лет (109 анкет), 9–11 лет (110 анкет), 12–14 лет (93 анкеты), 15–17 лет (23 анкеты).

В отношении вариантов фантазирования выявлены следующие закономерности. Варианты, равно представленные во всех возрастных группах: фантазирование на темы сюжетов мультфильмов, фильмов и книг — 60–70%, фантазии на тему благ и успеха — 30–40%; выдумывание историй о вымышленном мире или друге — 25–35%; фантазирование на тему доминирующих увлечений — 15–17%; фантазирование на тему выдуманной болезни — 8%. Первые два варианта не только встречаются в каждой возрастной группе, но и представляют в них большинство. Равную представленность оставшихся двух вариантов можно объяснить личностной спецификой небольшой, но стабильно представленной в популяции группы.

Варианты, которые по мере взросления встречались всё реже: вызывание ясных образов, которые воспринимаются ребенком как реальные, — с 15% в 3–5 лет до 4% к 15 годам; перевоплощение в героя или животное с соответствующей имитацией их поведения — с 70% в 3–5 лет до 27% к 15 годам.

Иная закономерность отмечается для варианта рисования схем, проектов, изобретений с фантазиями на эту тему — максимум актуальности приходится на возраст 6–12 лет, с постепенным нарастанием и снижением в юности, что можно объяснить процессом созревания способности к формированию идеи, концепта и дальнейшим переходом фантазирования в целенаправленное творчество. Последний тезис подтверждается данными тех анкет, где родители отмечали начало фантазирования у ребенка с 10–12 лет и в качестве примера такого начала приводили именно творчество.

Отдельно необходимо отметить наименее представленные варианты: агрессивные фантазии — до 8%; фантазии на тему самоубийства или своей смерти — до 4%. Отличительной особенностью этих вариантов в отношении возрастных групп можно отметить «провисание» середины возрастных диапазонов до нуля. В обоих случаях максимумы приходятся на два диапазона — 3–5 лет и 15–17 лет. Данные значения могут быть объяснены как недостаточной величиной выборки (ввиду их низкой представленности), так и тем, что эти варианты чаще отмечаются во время возрастных кризов.

При анализе максимумов возрастной актуальности нельзя исключить для некоторых вариантов наличия нескольких качественно различающихся этапов усложнения одного и того же варианта, по мере взросления психики и созревания личности.

В анкетированном опросе предлагались три варианта оценки направленности фантазирования: смешанных случаев, когда ребенок фантазирует и для себя и для впечатления окружающих, — 45%; фантазирование преимущественно для себя отмечается в 28% анкет, а преимущественно для впечатления окружающих и захвата их внимания в 17% анкет. Варианты: только для себя и только для окружающих отмечались в менее чем 1% анкет.

Сочетание вариантов фантазирования является распространенным явлением: 3–4 варианта фантазирования для подавляющего большинства анкет.

Источники сюжетов фантазирования с возрастом меняются: 3–5 лет — мультфильмы, реже книги и впечатлявшие явления; 6–8 лет — возрастает значимость книг, впечатлявших явлений и увлечений; 9–11 лет — сохраняется превалирование мультфильмов, но возрастает значимость фильмов, сохраняется значимость впечатлений и увлечений, в качестве источника появляется переживание конфликтов; 12–14 лет — фильмы, впечатления, увлечения, и ещё большее значение приобретают психогении; 15–17 лет — определяющее значение имеют фильмы, реже книги.

Легкость провоцирования ребенка на фантазирование снижается с возрастом — от 80% в 3–6 лет до 45% к 14 годам — что, вероятно, отражает улучшение самоконтроля по мере созревания тормозящих систем. С возрастом снижаются

и трудности в переключении от фантазирования к полезной деятельности — от 27% в 6 лет до 14% к 15 годам.

Фантазирование не имеет возрастных закономерностей в негативном влиянии на поведение или настроение. Показатель колеблется в пределах 6–10% для всех возрастных групп. При этом по мере взросления детей родителями чаще отмечается отрицательное влияние фантазирования на общение и насущные занятия с 6% для периода 3–5 лет с постепенным увеличением до 14% в возрастном периоде 15–17 лет.

Варианты фантазирования, сочетающиеся в анкетах с отметками о желании получить консультацию специалиста (психиатр, психолог) по поводу особенностей фантазирования ребенка, — это игровое перевоплощение, выдумки, близкие ко лжи, оговоры и самооговоры, фантазирование на тему доминирующих увлечений (особенно рисование по теме этих увлечений), агрессивное фантазирование, фантазирование на тему самоубийства. Всего анкет с отметкой о необходимости специализированной помощи — 20 из 427 (4,5%). В этих анкетах сочетаемость вариантов фантазирования в среднем — 4 варианта, что близко к среднему значению для всех анкетированных — 3 (1,8–4). Таким образом, можно предположить, что родителей беспокоит не сочетание вариантов фантазирования, а конкретные его варианты.

На этапе подготовки исследования клинически значимых форм фантазирования были отобраны наиболее подходящие для описания динамики фантазирования понятия: генерализация, систематизация, доминирование, а также выделялись этапы — прогрессирования психопатологической симптоматики, стабилизации и обратного развития. Под генерализацией понимали приобретение фантазиями обобщенного характера с отражением в поведении и настроении, иными словами, трансформацию простого синдрома в сложный. Наиболее соответствующими изучаемой феноменологии вариантами генерализации выбраны систематизация и доминирование. Систематизация — сложение отрывочных сюжетов фантазий в единую систему, часто с появлением иерархии героев или систематики эмоционально значимых объектов. Доминирование — приобретение самим процессом фантазирования доминирующего характера с концентрацией на процессе фантазирования и вытеснением других потребностей и насущных занятий.

Ниже приведены данные экспериментальной группы детей с особенностями фантазирования и имеющих когнитивный дефицит. Обследованные при первом обращении по поводу особенностей фантазирования пациенты с когнитивным дефицитом имели возраст от 5 до 18 лет, в среднем медиана 10 (интерквартильный размах 8–12) лет. Для 25% из них особенности фантазирования были основной причиной госпитализации в психиатрический стационар, 10% пациентов в дальнейшем госпитализировались повторно, их средний возраст 12 (8–13) лет.

Распределение пациентов по диагностическим категориям:

- ЗПР — 40%, медиана возраста 9 (8–10) лет;
- умственная отсталость — 34%, медиана возраста 10 (8–12) лет;
- аутизм — 13%, медиана возраста 9 (8–10) лет;

— психоорганический с-м — 6%, медиана возраста 11,5 лет;
— эпилепсия — 3%, медиана возраста 12 лет.

Распределение пациентов по уровню развития:

— низкая норма — 55%;
— легкая умственная отсталость — 32%;
— умеренная умственная отсталость — 13%.

Приобретение фантазированием доминирующего характера наблюдалось в 35% случаев, такой вариант динамики отмечался среди большинства вариантов за исключением псевдологического фантазирования. В случаях приобретения фантазированием доминирующего характера 70% пациентов имели интеллект на уровне низкой возрастной нормы. Характерно, что речь у этой категории пациентов была относительно сохранна (в 20% ТНР отсутствовали и в 50% ТНР имело легкий вариант). Выявилась категория пациентов, у которых доминирующий характер приобретали неспецифические мечтания (на темы благ, успеха и героев мультфильмов).

В 12% случаев клинически значимых форм фантазирования отмечалась смена менее «патологического» варианта вариантами, более влияющими на поведение, эмоции, имеющими тенденцию к доминированию (агрессивные фантазии, оговоры, выдуманный мир). В 2/3 случаев такой смене предшествовала значимая психогения, а в содержании фантазий отражались переживания конфликта. Дети этой категории имели интеллект на уровне низкой нормы, но выраженные нарушения памяти, наличие церебрастенического синдрома.

Приобретение доминирующего характера фантазированием выражается в отведении пациентом процессу фантазирования максимально возможного времени с вытеснением насущных дел. Данный вариант динамики был характерен преимущественно для детей с легким когнитивным дефицитом, реже умеренным, и отсутствовал у детей с тяжелым. Может сложиться впечатление, что приобретение фантазированием доминирующего характера является характерной чертой варианта фантазирования на тему доминирующих увлечений, однако это не так. В связи с доминирующим характером увлечений, для указанного выше варианта трудно определить, имеет ли доминирующий характер собственно фантазирование. Приобретение фантазированием доминирующего характера всегда сопровождается снижением уровня социализации и разнообразия деятельности в быту. При этом сочетание с шизоформным или аутистическим синдромами обуславливает стабильно длительное течение доминирующих форм.

Рекуррентный (возвратный) тип течения наблюдался в 7% случаев и только для вариантов фантазирования с повышенной лживостью и синдромом Мюнхгаузена, то есть, в широком понимании, в случаях псевдологического фантазирования.

По данным исследования рекуррентный тип течения в большей степени сочетался не с выраженностью когнитивного дефицита, а с конституциональными особенностями (истерическим чертами). Выражался данный тип течения в наличии повторных этапов прогрессирования психопатологических форм фантазирования

вслед за этапами их обратного развития. О рекуррентном типе течения целесообразно говорить при наличие более двух подобных смен.

ТИПОЛОГИЯ И ДИНАМИКА ВАРИАНТОВ ФАНТАЗИРОВАНИЯ

Неспецифические мечтания на темы благ, успеха, сюжетов и героев литературы или экрана. Синонимы: непатологическое фантазирование, dyadreams.

Данный вариант фантазирования характерен для всех возрастов и имеет наибольшее распространение, как среди условно нормальных детей и подростков, так и среди пациентов с клинически значимыми формами фантазирования, нередко сочетаясь со специфическими вариантами фантазирования. Фантазии не складываются в систему, очень редко приобретают доминирующий характер. Источником образов и сюжетов для фантазирования являются преимущественно мультфильмы, книги и фильмы; с 6 до 12 лет для части детей значимыми источниками становятся увлечения, после 12 лет для части детей и подростков источником сюжетов для фантазирования всё чаще становятся психогении.

Вариант характерен для пациентов с любой выраженностью КД и любого возраста, не зависит от конституциональных особенностей.

Истории со систематизацией фабулы. Наиболее часто это истории о «своем» мире или друге, на основе литературных или экранных героев и сюжетов. У здоровых детей встречается в трети случаев. Родители отмечают этот вариант с 4 лет, вероятно вариант становится сложнее и может приобретать новое наполнение в возрасте 8–9 лет и после 15 лет.

Среди исследованных клинически значимых форм фантазирования этот вариант отличается неспецифичностью в отношении личности и возраста, но с генерализацией в виде систематизации содержания и нередко последующим приобретением доминирующего характера (в половине случаев для этого варианта). Также в половине случаев отмечается стабильно длительное течение. Этот вариант всегда беспокоит родителей.

Сложность сюжетной системы возрастает с ростом уровня развития и уменьшения степени когнитивного дефицита. Не отмечается у детей с тяжелым когнитивным дефицитом.

Фантазирование на тему доминирующих увлечений

Фантазирование на тему длительно фиксирующихся увлечений отмечается у 15% условно здоровых детей и подростков, не зависит от возраста, что, учитывая невысокий и стабильный процент встречаемости, может иметь конституциональную обусловленность. Темы фантазий этого варианта могут быть весьма необычными — что беспокоит родителей и привлекает внимание психиатров и психологов. Характер необычности может быть обусловлен возрастным несоответствием (электронная схемотехника в дошкольном возрасте), несоответствием уровню развития (космос у ребенка с легкой умственной отсталостью) или несоответствием содержания культурно-нравственным традициям

(устройство ассенизационных систем). Превалирующие темы: древние страны, вымершие животные (не имеют личностной специфики) и устройства, механизмы (в 70% встречается у пациентов с шизоформным, аутистическим синдромами). В возрастном периоде 6–12 лет может добавляться рисование на тему увлечений.

Вариант характерен для пациентов с любой выраженностью КД. Типичен стабильный длительный вариант течения. Наибольшей узостью темы и скудностью её раскрытия обладают дети с выраженным когнитивным дефицитом, особенно в сочетании с аутистическим синдромом — когда внимание фиксируется не на целом объекте или явлении, а на их частях (веточки, насекомые, глаза, внешние элементы образа героя, такие как шапки, пистолеты), в этих случаях упрощенность сюжета фантазий объясняется сугубо конкретным типом мышления, склонным воспринимать объекты по деталям, с трудом поднимаясь до осознания целого как совокупности составляющих.

Псевдологические истории. Синонимы: синдром Мюнхгаузена, pseudologia phantastica, la mythomanie, histrionic personality disorder, fantasy prone person, factitious disorder (по DSM-5 код 300.19). Данный вариант фантазирования описывался первоначально в нозологических рамках конституциональной патологии — фантастической конституции, конституциональной группы «лгунов и мошенников», «лгунов и фантазеров».

Для детского возраста условно здоровых респондентов у трети опрошенных отмечаются выдумки, близкие ко лжи, как с умыслом, так и бесцельные небылицы, однако в подростковом возрасте этот вариант последовательно становится всё более редким. Начало с 4 лет. Подвариант с хвастовством (бравадой) среди условно здоровых респондентов не демонстрирует возрастных зависимостей, его представленность колеблется в 15–20%, вероятно этот вариант в первую очередь связан с конституциональными особенностями и имеет меньшую зависимость от взросления личности.

Определяется возрастной незрелостью или конституционально обусловленной эмоционально-волевой незрелостью (истерические черты личности, длительно сохраняющийся психический инфантилизм).

В этот вариант фантазирования целесообразно включать синдром Мюнхгаузена, представляющий в точном понимании демонстрацию пациентом симптомов болезни, которой в действительности нет. Важным критерием, характерным для всего варианта, отличающим эти фантазии от симуляции, является отсутствие корыстного мотива. Данный вариант может сопровождать выход из субъективно тяжелой психологически ситуации, нередко принося самому выдумщику больше проблем, чем пользы. Выдумки склонны повторяться каждый раз при появлении новых слушателей, в более тяжелом случае отмечается активный поиск новых слушателей для новой небылицы.

В случае таких демонстративных личностей, у которых акцент, обуславливающий вымыслы, сдвинут от меркантильной мотивации в сторону трудности удержания «потока художественного вранья» (сопровождающего всю жизнь), для

обозначения личности уместно использовать термин псевдологическая конституция.

Это единственный вариант фантазирования, имеющий случаи рекуррентного течения. Данный тип течения встречается у пациентов с истерическими чертами характера. В исследовании сочетался с церебрастеническим с-мом и нарушениями памяти средней выраженности. Интересно отметить, что у данной категории пациентов отмечались также неспецифические мечтания на тему благ, также имеющие возвратное течение, без перехода к доминированию и не влияющие на поступки, с возрастом становящиеся более сложными и при этом имеющие направленность «лично для себя».

Вариант сочетается с легкостью в провоцирования на фантазирование и направленностью на впечатление окружающих, удержание их внимания. Не отмечается у детей с тяжелым когнитивным дефицитом. Среди пациентов нередко сочетается с истероформным синдромом, в единичных случаях с психоорганическим синдромом. В этих случаях половина пациентов демонстрировала рекуррентный тип течения.

Фантазирование по типу оговоров и самооговоров. Синонимы: sexual abuse as fantasies, false rape allegations.

Вариант, редко представленный у здоровых детей (4%). С отсутствием в некоторых возрастных группах, актуальность приходится на возрастные периоды 3,5–5 лет и около 12 лет, а к концу подросткового возраста последовательно угасает.

Стабильное длительное течение для данного варианта фантазирования не характерно. Преимущественно сочетается с истерическими и шизоидными чертами личности. В случае пациентов с истерическими чертами отмечаются повторные эпизоды, а признания во лжи никогда не отмечается, даже у детей с умеренно выраженным когнитивным дефицитом.

Отличие от лжи — отсутствие корыстных мотивов, ситуативно возникшее стремление сказать что-то максимально поражающее слушателей. Субъективная значимость этого желания оттесняет осторожность и мысль о последствиях. Реже встречается мотив сделать больно близкому взрослому, когда власть желания снижает способность к осмыслению последствий.

Не встречается у детей с тяжелым когнитивным дефицитом.

Визуализированные представления. Синонимы: subjektive optische anschauungsbilder, отдельные случаи visual perseveration и illusory visual spred.

Родители здоровых детей отмечают вариант фантазирования, при котором ребенок вызывает у себя ясные образы, воспринимаемые им как реальные, его отмечают 10–15% анкетированных родителей, что согласуется с данными зарубежных исследователей начала XX века [Кононова М. П., 1929].

Визуализированные представления могут инициироваться тревожным опасением, ожиданием встречи с объектом страха. В этих случаях объект, вызывающий страх или сильное эмоциональное напряжение, является образом для визуализации. В отличие от взрослых, визуализированные представления у детей

нередко имеют произвольный характер с положительной эмоциональной окраской, что и используется детьми для саморазвлечения. Именно в этом случае визуализированные представления связанны с процессом фантазирования, что характерно для возрастного периода 4–6 лет, гораздо реже отмечается в младшем школьном возрасте. В дошкольном возрасте визуализированные представления изменяют свою динамику с единичной пароксизмальной на динамику с продолжительными периодами, а случайный характер возникновения сменяется произвольным. Период произвольных визуализаций продуктов воображения может длиться до года, очень редко продолжительнее. Такие визуализации могут быть простыми и однотипными, а могут представлять собой сложные сцены, произвольно вызываемые ребенком в момент фантазирования, — например, по эпизоду увлекшего мультфильма с собственной коррекцией сюжета, усиливая любимые детали сюжета. На фоне психотравм непроизвольная визуализация, а затем и произвольная, уже вследствие «специального настроя» воображения, может встречаться в структуре компенсаторного фантазирования подростков. В этом случае визуализируемый образ связан с воображаемым разрешением психотравмирующей ситуации.

Начало в 3,5–5 лет. Уже в младшем школьном возрасте распространенность значительно снижается.

Среди детей с когнитивным дефицитом вариант часто сочетается с умственной отсталостью и случаями более выраженных речевых нарушений. После периода стабильной динамики в течение года-полутора отмечается обратное развитие.

Игровое перевоплощение. Синонимы: lycanthropy, zooanthropismus.

Распространенный вариант фантазирования среди условно здоровых детей (до 70% в возрасте 3–5 лет), с отчетливой тенденцией к снижению по мере взросления (до 27% в 12–14 лет) и повторной актуализацией в ряде случаев в возрастном периоде 15–17 лет, с соответствующим возрасту наполнением. В 18% случаев наблюдается раннее появление в 2–3 года. Для младшего возраста характерно перевоплощение в образы животных или героев мультфильмов, сказок, былин, комиксов, в подростковом возрасте источником игрового перевоплощения становятся субкультурные или личные кумиры.

Распространенность данного варианта в проведенном анкетированном опросе может объясняться наличием легкой формы, при которой ребенок не перевоплощается, а «представляет» себя тем или иным героем с подражанием в поведении, что особенно актуально в подростковом возрасте. При этом и среди здоровых детей отмечаются случаи, когда ребенок перевоплощается не в героя, а, например, котенка с соответствующим поведением. Трудности в переключении отмечают 13% анкетированных родителей (ко всем опрошенным здоровым детям и подросткам), и это значение не превышает средний показатель трудности в переключении на другие занятия по всей совокупности респондентов.

Не отмечается у детей с тяжелым когнитивным дефицитом. Характерно преимущественно для детей с легким КД. В случаях патологического течения длительно

сохраняется его стабильный характер на протяжении ряда лет с дальнейшей редукцией.

Легко провоцируемые фантазии с ситуационно-обусловленным содержанием

Характерна легкость в возникновении и смене фантазий, содержание которых отражает постоянно меняющуюся окружающую ситуацию и, более того, текущий объект внимания или ассоциацию с ним данных из памяти. Отмечается у 17–20% условно здоровых детей. Легкость провоцирования фантазий имеет возрастную динамику с максимумом в дошкольном возрасте и снижением в два раза к 12 годам.

У пациентов, в тех случаях, когда данный вариант выходит на первый план, в картине фантазирования наблюдаются две составляющие — перескакивание с сюжета на сюжет и постоянное возвращение к длительно зафиксировавшемуся яркому впечатлению. От выраженности когнитивного дефицита зависит сложность сюжета и словесной выразительности. В максимальной выраженности КД ребенок шаблонно повторяет до нескольких месяцев кряду насколько фраз на тему яркого впечатления и комментирует вслух те объекты и явления, на которые попадает его неустойчивый взгляд. Тематика меняется по мере смены впечатлений, а выразительность сохраняется скудной. Нестабильность внимания, близкая к гипопрозексии, отражается как на крайне быстрой смене сюжетов фантазий, активно проговариваемых, так и в речи вообще. Постоянное перепрыгивание с темы на тему, которое ребенок вербализирует, можно спутать с инкогерентным типом структурных нарушений мышления. В этих случаях фармакологическая стабилизация внимания приводит к улучшению клинической картины.

Вариант характерен для пациентов с любой выраженностью КД, наибольшая представленность у детей с уровнем интеллекта, соответствующим легкой умственной отсталости. Сочетается с грубой неустойчивостью внимания (до гипопрозексии) и выраженной степенью ТНР. Вариант имеет длительно стабильный тип течения, редукция происходит по мере стабилизации внимания.

Ипохондрическое фантазирование

Фантазирование на тему своей болезни, недостатков, вживание в образ больного. Среди условно здоровых детей и подростков встречаются редко (4–10%), начало может быть в любом возрасте. Данный вариант фантазирования имеет направленность для самого себя и связан с реальным недугом или физическим недостатком, нередко сочетается с эмоциональной лабильностью или снижением настроения, чем отличается от синдрома Мюнхгаузена и вообще псевдологических историй, направленных на внимание окружающих, имеющих конституциональную специфику, не имеющих тенденции к снижению настроения и проявляющихся на всем протяжении жизни.

У пациентов с КД отмечается редко (6% всех случаев) и только для легкой формы КД. Характерен регредиентный тип течения.

Агрессивное фантазирование и фантазирование на тему суицида. Синонимы: aggressive fantasy, suicide fantasy, daydreaming about death.

Родители здоровых детей эти подварианты отмечают крайне редко (2–7%), в некоторых возрастных группах они не отмечены. Агрессивные фантазии актуальны для возрастных группы 3–5 лет и 15–17 лет, фантазии на тему суицида для 15–17 лет.

Агрессивные фантазии у детей младшего возраста к школьному возрасту претерпевают обратное развитие. Причина их возникновения не ясна, связи с психогенией не отмечается, часто появляются вслед увлечению мультфильмами с аналогичным сюжетом и героями, имеющими образ, ограниченный величием и разрушением. Редко встречаются в младшем школьном возрасте, в таких случаях связаны с трудностями школьной адаптации.

У пациентов фантазии на тему суицида встречаются чаще и в половине наблюдений заканчиваются парасуицидальным поведением, которому может предшествовать демонстративное поведение с самоповреждением, обусловленное субкультурой.

Не отмечаются у детей с тяжелым когнитивным дефицитом. Фаза манифестного болезненного состояния имеет разную продолжительность, с последующим обратным развитием данного варианта фантазирования в течение 1–1,5 лет.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Фантазирование начинает формироваться в раннем детстве, согласуясь с развитием речи и мышления. Родители отмечают появление фантазирования с 3 до 5 лет у подавляющего большинства детей. Встречается раннее развитие фантазирования с 1–2 лет. Большинство вариантов фантазирования появляется рано, в близкое время, однако в процессе взросления ребенка отмечается появление более сложных уровней фантазирования в рамках одних и тех же вариантов — образное фантазирование дополняется словесно-логическим, а затем рефлексивно-личностным. К возрасту 12–14 лет становятся неактуальными большинство «детских» тем фантазирования, к возрасту 15–17 лет «подростковых».

Исследование фантазирования условно здоровых детей и подростков выявило наибольшую распространенность варианта неспецифических мечтаний без систематизации фабулы (на темы литературных, экранных героев и благ, успеха). Вместе с тем при обследовании стационарных пациентов наряду с патологической динамикой специфических вариантов фантазирования (характерных для определенной конституции — псевдология, фантазирование на тему доминирующих увлечений) выявлялась патологическая динамика и неспецифических мечтаний. Из данного наблюдения можно сделать вывод, что патологичность в первую очередь определяет динамика и лишь затем специфичность варианта. Что подтверждается наличием всех клинически значимых вариантов фантазирования среди условно здоровых детей и подростков в форме более легкой выраженности. Таким образом, и представленная типология может считаться универсальной.

Фантазирование на тему бытовых и социальных благ, личной успешности благодаря своей распространенности (по возрасту и доле среди других вариантов

фантазирования), а также сочетаемости с любыми другими вариантами имеет неспецифический характер. К специфическим вариантам фантазирования можно отнести: псевдологию и фантазирование на тему узких доминирующих увлечений, а также легко провоцируемые фантазии с ситуационно-обусловленным содержанием и конфабуляции. Первые два варианта преимущественно конституционно-обусловленные, вторые, вероятно, обусловлены физиологическими нарушениями в результате поражения или недоразвития лобных структур конечного мозга.

Один из вариантов патологической динамики фантазирования — приобретение доминирующего характера. Также патологическую форму фантазирование может приобретать под влиянием выраженного нарушения внимания, низкого уровня развития мышления и реже при фиксации на психогении. По данным литературы, для детей без когнитивного дефицита психогения часто выходит на первый план причин, определяющих формирование клинически значимых форм фантазирования [Ковалев В. В., 1979].

Обратное развитие психопатологической симптоматики синдрома фантазирования связано с регрессом доминанты, стабилизацией функции внимания, исчерпанием психотравмы, появлением новых способов развлечения по мере взросления.

Отмечено, что приобретение фантазированием патологической формы и дальнейшая динамика соотносятся с динамикой синдромов, определяющих синдромотаксис (в исследовании это шизоформный, истероформный, мориоподобный), уровнем интеллекта и выраженностью когнитивного дефицита. В связи с этим название — патологическое фантазирование — представляется не самым оптимальным. В отношении термина «бредоподобное фантазирование» можно отметить следующее: схожесть с бредом фантазирование приобретает в редких случаях наличия мориоподобного синдрома, а значительно чаще фантазирование напоминает ложь (прослеживается условная выгода, ситуативность). Для подобных вариантов термин псевдология был бы уместней.

В норме человек может фантазировать всю жизнь, однако наибольшая актуальность приходится на возраст от 4 до 12 лет, ощутимо снижаясь к концу подросткового периода, в этот момент возможно замещение фантазирования творчеством в широком понимании, при котором работа воображения направляется сознательной созидательной целью.

Фантазирование, как нормальный психический процесс, имеет свою онтогенетическую динамику: по мере взросления ребенка она выражается в 1) усложнении сюжета фантазий и усложнении средств их выражения, усложнении мотивационной составляющей; 2) угасании интереса к фантазированию в течение юности (при частичном сохранении и во взрослом состоянии), 3) возможна трансформация детского фантазирования в творчество. Возрастное усложнение фантазирования важно учитывать в дифференциальной диагностике (если психиатр трактует фантазирование в конкретном случае как бред, то последующее развитие фантазирования у данного ребенка — как систематизацию или «кристаллизацию» бреда). Ориентироваться в суждении о патологичности или нормальности динамики фантазирования помогает скорость изменений: физиологический (возрастной)

процесс изменения фантазирования проявляется от года к году, согласуясь с другими психическими функциями; психопатологический имеет динамику в течение года.

Целесообразно предполагать различную трактовку динамики для непсихотического и психотического уровней поражения психических процессов. Упрощение фантазий, их «побледнение» для психогенного и невротического уровней поражения — признак обратного развития психопатологической симптоматики — признак положительный, а для психотического уровня — признак общего обеднения нормальных психических процессов в конкуренции с психотическими. Так, В.Х. Кандинский (1890) описывает преимущественно независимое течение фантазий и псевдогаллюцинаций, но при массивном усилении последние полностью вытесняют фантазии, но могут включить элементы их содержания. При корсаковском алкогольном психозе помимо полиневрита выявляются грубые нарушения памяти: ретроградная амнезия, фиксационная амнезия, конфабуляции, амнестическая дезориентировка. Конфабуляции, проявляющиеся при расспросах, есть нехватка запомненных ранее сведений (вероятно, невозможность получить к ним доступ), восполняемая продуктами воображения, вымыслом. Можно отметить общую локализацию поражений при Корсаковском синдроме и при поражении семантической памяти, полей, связанных с семантическими сетями, — префронтальная зона лобной коры больших полушарий [Martin A., 2001]. При прогрессировании болезни конфабуляции исчезают по мере обеднения психической деятельности. Эти два примера дают представление о синдромотаксисе фантазирования с некоторыми психотическими синдромами.

В ряде изученных нами случаев отмечались динамические особенности генерализации в виде смены систематизации доминированием. Важным признаком генерализации, помимо смены одного варианта динамики другим, является возникшее влияние на поведение, настроение или формирование доминирования с последующим нарушением микросоциальной адаптации.

Динамика клинически значимых форм фантазирования детей и подростков с когнитивным дефицитом отличается от динамики фантазирования в популяции, в то время как варианты фантазирования являются универсальными. Выявленные особенности позволяют уточнять прогноз и успешнее проводить дифференциальную диагностику в сложных случаях.

Список литературы

1. *Бухановский А.О., Кутявин Ю.А., Литвак М.Е.* Общая психопатология: Пособие для врачей. — 3-е изд., перераб. и доп. — Ростов н/Д: Изд-во ЛРНЦ «Феникс», 2003. — 416 с.: ил.
2. *Ганнушкин П.Б.* Клиника психопатий: их статика, динамика, систематика. — М.: Кооперативное изд-во Север, 1933. — 143 с.
3. *Говсеев А.А.* Симуляция душевных болезней и патологическое притворство. — Харьков: бр. Говсеевы, 1894. — [2], II, 333, IV с.
4. *Захаров В.В., Вахнина Н.В., Громова Д.О., Тер-Ованесова Н.Э., Тараповская А.В.* Клинический спектр недементных когнитивных расстройств: субъективные, легкие

и умеренные нарушения. Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. — 2015. — №7 (4). — С. 83–91.
5. *Кандинский В.Х.* О псевдогаллюцинациях. Критико-клинический этюд. — СПб.: Изд. Е.К. Кандинской, 1890. — 164 с.
6. *Ковалев В.В.* Синдромы патологического фантазирования // Психиатрия детского возраста. — М.: Медицина, 1979. — С. 61–71.
7. *Кононова М.П.* Эйдетические явления и их отношение к психопатологии // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1929. — № 1. — С. 60–82.
8. *Красильников Г.Т., Косенко В.Г., Селезнев С.Б., Агеев М.И., Косенко Н.А.* О понятиях «феномен» и «симптом» в современной психиатрии и медицинской психологии // Медицинская психология в России. — 2017. — Т. 9. — № 3 (44). — С. 2.
9. *Крылов В.И.* Основные категории психиатрии течения (синдромокинез и синдромотаксис) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2018. — Т. 20, № 2. — С. 4–9.
10. *Лашкова А.В.* Синдром патологического фантазирования у подростков в судебно-психиатрической клинике: автореф. дисс. ... к.м.н. — М., 2000. — 19 с.
11. *Макаров И.В.* Психиатрия детского возраста: Руководство для врачей / под общей ред. И.В. Макарова. — СПб.: Наука и Техника, 2019. — С. 224–257.
12. *Макаров И.В., Кравченко И.В.* Патологическое фантазирование у детей // Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2015. — Т. 115, № 5, вып. 2. — С. 3–7.
13. *Макаров И.В., Кравченко И.В.* Синдромы фантазирования у детей и подростков // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2011. — № 1. — С. 18–22.
14. *Тиганов А.С.* Общая психопатология: Курс лекций. — 2-е изд., доп. — М.: ООО «Издательство «Медицинское информационное агенство», 2016. — С. 7–29.
15. *Хромов Н.А.* К физиологическому анализу истерической псевдологии. Вопросы психиатрии и неврологии // Сборник трудов Ленинградского научного общества неврологов и психиатров. — Вып. III. — Л., 1958. — С. 361–372.
16. *Юдин Т.И.* Псевдологическая (фантастическая, мифоманическая) конституция // Психопатические конституции. — М.: Изд–во М. и С. Сабашниковых. — 1926. — 167 с.
17. *Coren S., Lawrence M.W., James T.E.* Sensation and Perception. Harcourt Brace. — 1999. — P. 9. ISBN 0-470-00226-3.
18. *Delbrück A.* Die pathologische Lüge und die psychisch abnormen / Schwindler: Eine Untersuchung über den allmählichen Übergang eines normalen psychologischen Vorgangs in ein pathologisches Symptom, fur Aerzte und Juristen. — Stuttgart: Enke, 1891. — 131 p.
19. *Martin A., Chao L.L.* Semantic memory and the brain: structure and processes // Current Opinion in Neurobiology. — 2001. — V. 11, N 2. — P. 194–201.

Список обозначений и сокращений

ДДУ — детское дошкольное учреждение

КД — когнитивный дефицит

НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева — федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации

ТНР — тяжелые нарушения речи (включая системное недоразвитие речи, общее недоразвитие речи)

НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ: ПЕРСОНАЛИЗИРОВАННЫЙ ПОДХОД К ПРОФИЛАКТИКЕ, ПОРЯДОК ОФОРМЛЕНИЯ И РЕГИСТРАЦИИ

Н. А. Шнайдер, Е. Н. Бочанова, Д. В. Дмитренко, П. В. Москалева, Р. Ф. Насырова

ВВЕДЕНИЕ

Эффективность того или иного противоэпилептического препарата (ПЭП) зависит от нескольких аспектов: 1) от эффективного контроля широкого спектра эпилептических припадков, 2) от переносимости ПЭП (минимального числа побочных эффектов и неблагоприятных явлений), при этом начальные стратегии терапии эпилепсии не должны приводить к серьезным осложнениям в последующие годы жизни пациента; 3) от безопасности для нового поколения (в первую очередь, от тератогеннного потенциала ПЭП).

Сейчас, в начале XXI века, мы находимся в удачной ситуации. Разработан и внедрен в клиническую практику широкий спектр ПЭП, которые позволяют нам быть более искушенными в лечении пациентов, страдающих эпилепсией и эпилептическими синдромами. При подборе ПЭП пациентам с эпилепсией мы в первую очередь думаем об эффективном контроле эпилептических припадков — эффективности ПЭП. Однако в настоящее время мы можем и должны думать и о переносимости ПЭП, чтобы исключить неблагоприятные явления и побочные эффекты терапии не только на стадии подбора дозы, но и при длительном их применении.

Обеспечение безопасного применения лекарственных средств является одним из глобальных приоритетов современного здравоохранения. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), нежелательные реакции (НР) на лекарственные средства входят в десятку ведущих причин смертности во многих странах мира. В настоящее время специалисты здравоохранения сообщают далеко не о всех осложнениях применения лекарственных препаратов, с которыми они сталкиваются в своей работе. Во многом это обусловлено недостаточными знаниями о фармаконадзоре, опасениями административных санкций за развитие НР, недооценкой значимости направляемой информации. Большую часть НР можно предотвратить, зная особенности лекарственных препаратов и факторы риска развития побочных действий [16].

Основным методом сбора информации об НР является метод спонтанных сообщений. Согласно российскому законодательству [28], источниками сообщений о НР являются все субъекты обращения лекарственных средств (врачи, фармацевтические работники, пациенты, производители). Данные, полученные от специалистов здравоохранения, представляют наибольшую ценность благодаря корректному использованию медицинской терминологии, а также высокому качеству предоставляемой информации. Именно на эти данные опираются фармацевтические компании и регуляторные органы в оценке профиля безопасности лекарственного средства.

В России в течение последних лет активно проводится работа по развитию системы фармаконадзора. В результате, по данным Росздравнадзора, количество сообщений о НР на лекарственные препараты в 2014 году увеличилось на 25% по сравнению с 2013 годом (рис. 1) [11].

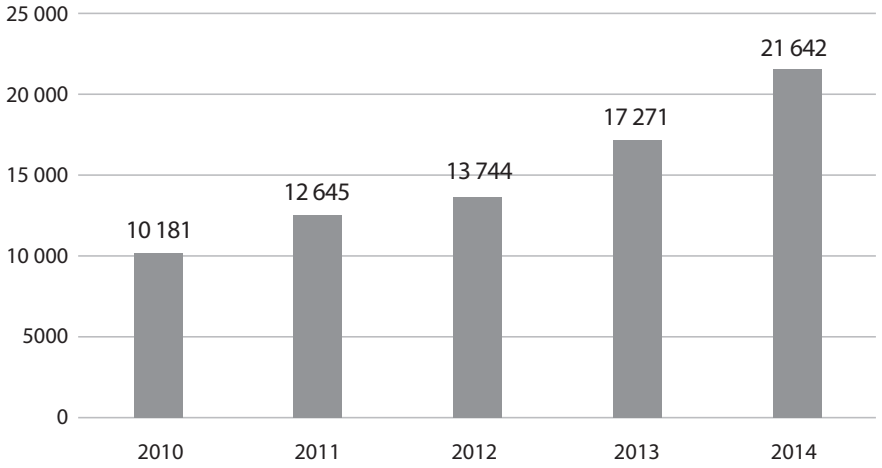


Рис. 1. Количество спонтанных сообщений о нежелательных реакциях на лекарственные средства в России

В Красноярском крае в 2011 году организован Региональный центр мониторинга за безопасностью применения лекарственных средств. По итогам 2014 года Красноярский край входит в ТОП-10 по количеству сообщений в России (рис. 2) [11].

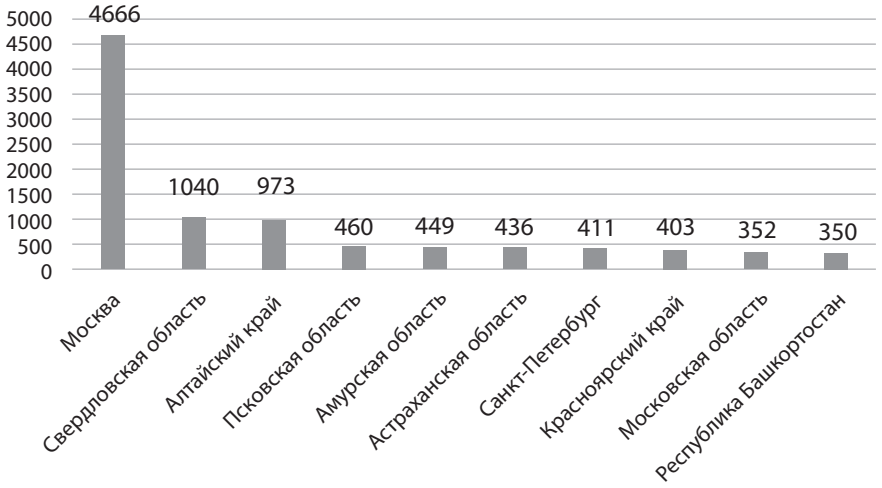


Рис. 2. Общее количество сообщений (лидеры) о нежелательных реакциях за 2014 год

Каждое сообщение о подозреваемой НР вносит вклад в формирование актуального представления о профиле безопасности лекарственного препарата. Чем больше информации о возможных рисках, связанных с применением лекарственных препаратов, становится общедоступной, тем более взвешенное и обоснованное решение может принять врач при назначении пациенту того или иного лекарственного средства.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

1. ОСНОВНЫЕ ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Основные термины и определения приводятся в соответствии со статьей 4 Федерального закона от 12.04.2010 № 61-ФЗ (ред. от 29.12.2015) «Об обращении лекарственных средств» [28].

Побочное действие — реакция организма, возникшая в связи с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению, для профилактики, диагностики, лечения заболевания или для реабилитации.

Нежелательная реакция — непреднамеренная неблагоприятная реакция организма, которая может быть связана с применением лекарственного препарата.

Серьезная нежелательная реакция — нежелательная реакция организма, связанная с применением лекарственного препарата, приведшая к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющая собой угрозу жизни, требующая госпитализации или приведшая к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности.

Непредвиденная нежелательная реакция — нежелательная реакция организма, которая связана с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя, или с применением лекарственного препарата в дозах, рекомендуемых в инструкции по его применению для профилактики, диагностики, лечения заболевания или медицинской реабилитации пациента, и сущность, тяжесть или исход которой не соответствуют информации о лекарственном препарате, содержащейся в протоколе его клинического исследования, брошюре исследователя или в инструкции по применению лекарственного препарата.

План управления рисками — подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий.

Фармаконадзор — вид деятельности по мониторингу эффективности и безопасности лекарственных препаратов, направленный на выявление, оценку и предотвращение нежелательных последствий применения лекарственных препаратов.

2. КЛАССИФИКАЦИЯ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

В настоящее время принято несколько классификаций НР.

Классификация НР по типу

- **Тип А** — предсказуемые, частые реакции, связанные с фармакологической активностью лекарственного средства. Токсичность, особенно при использовании высоких доз, вторичные, фармакодинамические НР, связанные с механизмом действия препарата, и токсичность, связанная с лекарственным взаимодействием. Эти реакции хорошо описаны, возникновение их обусловлено фармакологическим действием лекарственного средства (например — повышенная кровоточивость при приеме антикоагулянтов). Клиническое проявление НР зависит от основного заболевания. Усиление терапевтического ответа возможно при изменении функции печени и почек и наличии сопутствующей патологии, способной генетически детерминировать особенности лекарственного метаболизма и обменные процессы пациента.
- **Тип В** — непредсказуемые, независимые от дозы, не связанные с фармакологическим действием лекарственного средства. НР этого типа выявляются уже при массовом, широком клиническом использовании препарата. В основе патогенеза НР лежит индивидуальная чувствительность человека — лекарственная непереносимость, идиосинкразия, аллергические и псевдоаллергические реакции (табл. 1).
- **Тип С** — НР данного типа возникают при длительном приеме ЛС. Возможно развитие толерантности, синдрома отмены, лекарственной зависимости, кумулятивные эффекты, эффекты подавления выработки гормонов.
- **Тип D** — отсроченные эффекты. Канцерогенные, мутагенные, тератогенные реакции, эмбриотоксическое действие. Диагностировать данные НР очень сложно из-за длительного временного промежутка, отделяющего прием лекарственного средства и развитие опухоли или хромосомных и геномных мутаций.

Таблица 1

Сравнительная характеристика нежелательных реакций типа А и типа В [по 14, 53]

Характеристика НР	Тип А	Тип В
Предсказуемость	Да	Нет
Дозозависимость	Да	Нет
Заболеваемость	Высокая	Низкая
Смертность	Низкая	Высокая
Меры лечения	Возможно снижение дозы	Отмена препарата

Классификация НР по тяжести клинического течения

- **Легкие** — НР, при которых отсутствует необходимость в отмене лекарственного препарата и в специальном лечении, клинические проявления НР исчезают самостоятельно с течением времени.
- **Умеренные** — НР, требующие отмены лекарственного препарата и проведения специального лечения, приводящие к увеличению сроков госпитализации.
- **Тяжелые** — НР с угрозой для жизни больного и с высоким риском развития инвалидизации, приводящие к увеличению сроков госпитализации.
- **Смертельные** — НР, приведшие к смерти больного.

Классификация НР по клиническим исходам

- **Серьезные** — НР, связанные с применением лекарственного препарата, приведшие к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития, либо представляющие угрозу жизни, требующие госпитализации или приведшие к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности [28].
- **Несерьезные** — к несерьезным относятся все прочие НР.

Классификация НР по этиопатогенетическому принципу [13]

1. Токсические реакции

1.1. Абсолютное увеличение концентрации лекарственного средства (передозировка лекарственного средства).

1.2. Относительное увеличение концентрации лекарственного средства, обусловленное генетическим изменением либо фармакокинетики, либо фармакодинамики (клеток-мишеней) лекарственного средства.

1.3. Негенетические изменения фармакокинетики, обусловленные сопутствующей патологией органов и систем, взаимодействием нескольких лекарственных средств при одновременном назначении, и фармакодинамики, обусловленные нарушением чувствительности молекул-мишеней.

1.4. Отдаленные реакции без существенного изменения концентрации лекарственных средств (тератогенные и канцерогенные).

2. Эффекты, обусловленные фармакологическими свойствами лекарственных средств

2.1. Прямые неблагоприятные фармакодинамические эффекты.

2.2. Опосредованные неблагоприятные фармакодинамические эффекты — суперинфекция и дисбактериозы; синдром отмены; лекарственная зависимость.

3. Истинные аллергические реакции

3.1. Медиаторный или реагиновый тип.

3.2. Цитотоксический тип.

3.3. Иммунокомплексный тип.

3.4. Гиперчувствительность замедленного типа.

4. Псевдоаллергическая реакция

Идиосинкразия — генетически обусловленный извращенный фармакологический ответ на первое введение лекарственного средства.

Классификация НР по частоте возникновения

- **Очень частые** — НР, которые возникают более чем у 10% пациентов, принимающих лекарственное средство.
- **Частые** — НР, которые развиваются у 1–10% больных, принимающих лекарственное средство.
- **Менее частые** — НР, которые развиваются у 0,1–1% пациентов, принимающих лекарственное средство.
- **Редкие** — НР, которые развиваются в 0,01–0,1% случаев приема лекарственного средства.
- **Очень редкие** — НР, которые развиваются менее чем в 0,01% случаев приема лекарственного средства.

Частота развития НР зависит от индивидуальных особенностей пациента, его пола, возраста, тяжести основного и сопутствующего заболевания.

Классификация НР по степени достоверности

- **Достоверные.**
- **Вероятные.**
- **Возможные.**
- **Сомнительные.**

Для оценки степени вероятности возникновения связи приема лекарственного средства и развития НР можно использовать алгоритм Наранжо [19] (табл. 2).

Таблица 2

Алгоритм Наранжо для оценки причинно-следственной связи «НР – лекарство» (по C. A. Naranjo, 1981 [50])

Характеристика НР	Да	Нет	Не известно
Описание НР в литературе	+1	0	0
Развитие НР после назначения препарата	+2	–1	0
Снижение или исчезновение НР после отмены лекарственного препарата	+1	0	0
Возникновение НР при повторном назначении лекарственного препарата	+2	–1	0
Наличие других причин, объясняющих развитие НР	–1	+2	0
Развитие НР при назначении плацебо	–1	+1	0

Характеристика НР	Да	Нет	Не известно
Повышенная концентрация лекарственного препарата в крови	+1	0	0
Дозозависимый характер НР	+1	0	0
Ранее перенесенные НР при назначении лекарственных препаратов этой группы	+1	0	0
Наличие изменений лабораторных показателей	+1	0	0

Примечание: при сумме > 9 баллов — достоверная связь развития НР с приемом лекарственного препарата; 5–8 баллов — вероятная связь развития НР с приемом лекарственного препарата; 1–4 баллов — возможная связь развития НР с приемом лекарственного препарата; 0 баллов — маловероятно развитие НР.

3. ПОРЯДОК РЕГИСТРАЦИИ НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ РЕАКЦИЙ

В России с 2010 года лекарственные средства подлежат мониторингу безопасности согласно Федеральному закону от 12.04.2010 № 61-ФЗ «Об обращении лекарственных средств» (статья 64) и приказу Минздравсоцразвития от 26.08.2010 № 757н [24].

Необходимо отметить, что осложнения лекарственной терапии включены в Международную классификацию болезней Всемирной организации здравоохранения 10-го пересмотра (МКБ X, 1995), введенную в учреждения здравоохранения Российской Федерации приказом Минздрава России от 27.05.1997 № 170 «О переходе органов и учреждений здравоохранения Российской Федерации на международную статистическую классификацию болезней и проблем, связанных со здоровьем, X пересмотра». В связи с этим сведения о выявленных НР целесообразно зафиксировать в медицинских документах пациента [23].

Согласно приказу МЗ РФ от 26 августа 2010 года № 757н [24], необходимо предоставлять в регуляторные органы сведения:

- о побочных действиях, в том числе побочных действиях, не указанных в инструкциях по применению лекарственных препаратов;
- о серьезных нежелательных реакциях, приведших к смерти, врожденным аномалиям или порокам развития либо представляющих собой угрозу жизни, требующих госпитализации или приведших к стойкой утрате трудоспособности и (или) инвалидности;
- о непредвиденных нежелательных реакциях, в том числе связанных с применением лекарственного препарата в соответствии с инструкцией по применению, сущность и тяжесть которых не соответствовали информации о лекарственном препарате, содержащейся в инструкции по его применению;
- об особенностях взаимодействия лекарственных препаратов с другими лекарственными препаратами, которые были выявлены при проведении клинических исследований и применении лекарственных препаратов.

Наряду с серьезными и непредвиденными реакциями, специалисты здравоохранения вправе проинформировать Росздравнадзор о других клинически значимых осложнениях применения лекарственных средств, представляющих угрозу здоровью пациентов, например:

- применение лекарственного препарата в период беременности и кормления грудью, когда использование данного препарата противопоказано, или данные о его безопасности при беременности и лактации отсутствуют;
- неэффективность лекарственных препаратов;
- развитие лекарственной резистентности у возбудителей инфекционных заболеваний;
- передача инфекционных заболеваний через лекарственный препарат (например, в случае применения препаратов крови);
- ошибки назначения и применения лекарственного препарата специалистами здравоохранения и (или) пациентами вследствие неправильной интерпретации сведений его инструкции по применению;
- случаи злоупотребления лекарственным препаратом, преднамеренной передозировки препарата или использования препарата в целях умышленного причинения вреда жизни и (или) здоровью, развитие лекарственной зависимости;
- подозрение, что нежелательная реакция (неэффективность) препарата вызваны проблемами качества или применением фальсифицированного препарата;
- ранее неизвестные случаи опасных лекарственных взаимодействий.

Для предоставления данных по безопасности лекарственных средств в регуляторные органы необходимо заполнить «Карту-извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного средства» (приложение 1) или скачать с сайта Росздравнадзора (http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/11/28/1417181523.36115-1-19167.doc) и направить ее в Росздравнадзор любым удобным для вас способом:

- по электронной почте pharm@roszdravnadzor.ru;
- или передать информацию в территориальный орган Росздравнадзора (контактные данные территориальных органов опубликованы на сайте Росздравнадзора);
- или передать информацию в региональный центр мониторинга безопасности лекарственных средств (перечень опубликован на сайте Росздравнадзора);
- или передать информацию уполномоченному по фармаконадзору в медицинской организации для внесения сведений в базу данных о нежелательных реакциях на лекарственные средства.

3.1. Порядок регистрации нежелательных реакций

Для регистрации НР необходимо описать в первичной медицинской документации (амбулаторной карте или истории болезни стационарного больного) клиническую картину и лабораторные/функциональные характеристики НР.

В обязательном порядке необходимо заполнить «Карту-извещение о побочном действии, нежелательной реакции или отсутствии терапевтического эффекта лекарственного средства» (приложение 1) в двух экземплярах.

Один экземпляр карты-извещения вкладывается в первичную медицинскую документацию.

Второй экземпляр (или копия) карты-извещения передается сотруднику медицинской организации (МО), назначенному ответственным за фармаконадзор в соответствии с методическими рекомендациями Министерства здравоохранения Красноярского края «Мониторинг безопасности лекарственных препаратов на территории Красноярского края» [17]. Ответственный сотрудник МО на основании карты-извещения заполняет в программе «Регистр НР» регистрационную форму и пересылает ее по защищенному каналу связи (VIPNET) в Красноярский краевой Центр безопасности лекарств. Сотрудник центра после проверки правильности заполнения формы пересылает ее в федеральный центр Росздравнадзора.

3.2. Сроки предоставления информации о нежелательной реакции

Информация о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты должна быть направлена в срок не позднее 24 часов после получения сведений [21, 23].

Сообщения о прочих НР направляются в срок не позднее 15 календарных дней со дня, когда стала известна соответствующая информация [21, 23, 24].

4. НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ РЕАКЦИИ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

XX век ознаменован прогрессивными изменениями в лечении эпилепсии: в настоящее время полное выздоровление или уменьшение частоты приступов более чем наполовину достигается в 60–70% случаев [3, 5]. Это стало возможным благодаря успехам фармакологии (создание эффективных ПЭП), разработке новых подходов к терапии эпилепсии в связи с созданием современной классификации болезни и целому ряду достижений научно-технического прогресса (внедрение методов нейровизуализации, видео-ЭЭГ-мониторинга, фармакомониторинга в клиническую практику).

Особенность лечения эпилепсии заключается в необходимости длительного (иногда многолетнего или пожизненного) ежедневного приема ПЭП. Как и все эффективные лекарственные средства, ПЭП не лишены НР: возможно негативное влияние как на нервную систему и психическую сферу, включая когнитивные функции, так и на внутренние органы; кроме того, с течением времени ПЭП могут изменять клиническую картину и электрофизиологические показатели самой эпилепсии, то есть обусловливать ее эволюцию. В отличие от НР, связанных с прямым фармакологическим действием ПЭП, осложнения противоэпилептической терапии могут характеризоваться включением новых патогенетических звеньев развития болезненного процесса, собственными законами течения,

иногда требовать проведения интенсивной терапии или полной отмены ПЭП [11, 14].

Основной задачей противоэпилептической терапии является не только полный контроль над эпилептическими приступами, но и минимизация НР и их негативного влияния на качество жизни больного. Однако в течение многих десятилетий изучению так называемых несерьезных НР уделяют значительно меньшее внимание, чем серьезных. Между тем в ряде исследований показано, что несерьезные НР при приеме ПЭП, например сексуальные расстройства, прибавка в весе, головная боль, когнитивные и психоэмоциональные расстройства, тошнота и кожные высыпания, чаще сопряжены с плохой приверженностью к терапии, чем серьезные [2].

НР могут снижать качество жизни пациента, а иногда и вызывать серьезные социальные (например, распад семьи) и новые медицинские (депрессию, нервную анорексию и др.) проблемы и соответственно приводить к дополнительным финансовым затратам, связанным с неэффективностью лечения, развитием осложнений и необходимостью назначения других лекарственных препаратов или методов терапии как для лечения основного заболевания, так и коррекции НР [2].

Информация о выявленных ранее НР имеет важное значение, позволяющее исключить повторное назначение ПЭП с выявленными ранее НР. Для сохранения такой информации рекомендуется указывать наименование НР в структуре клинического диагноза.

Например:

Клинический диагноз:

Симптоматическая фокальная эпилепсия с простыми и комплексными психомоторными приступами средней частоты (до 3 в месяц), стационарное течение, субкомпенсированная на фоне монотерапии карбамазепином (500 мг/сут).

Нежелательные побочные реакции: карбамазепин-индуцированные нарушения сердечного ритма.

В процессе наблюдения пациента с выявленными НР рекомендовано сохранять указание на ПЭП, вызвавший НР, в структуре клинического диагноза, но добавлять термин «в анамнезе», что свидетельствует об отсутствии проявлений НР при осмотре, но должно быть учтено в процессе дальнейшего ведения такого пациента.

Например:

Клинический диагноз:

Симптоматическая фокальная эпилепсия с простыми и комплексными психомоторными приступами средней частоты (до 3 в месяц), стационарное течение, субкомпенсированная на фоне монотерапии карбамазепином (500 мг/сут).

Нежелательные побочные реакции: карбамазепин-индуцированные нарушения сердечного ритма **(в анамнезе).**

Карта-извещение заполняется только при впервые выявленной НР!

ПЭП условно разделяют на группы или «поколения» (табл. 3) в зависимости от времени их создания. К I поколению относят бромиды, барбитураты (фенобарбитал, примидон, бензонал), бензодиазепины (клоназепам, диазепам, нитразепам), гидантоины (фенитоин), ко II — сукцинимиды (этосуксимид), карбамазепин, группу производных вальпроевой кислоты, бензодиазепины (лоразепам, клобазам), и к III («новые и новейшие») — лакосамид, ламотриджин, леветирацетам, топирамат, фелбамат, вигабатрин, габапентин, тиагабин, окскарбазепин, перампанел, прегабалин, руфинамид, зонизамид. Синонимы ПЭП указаны в приложении 2, известные побочные реакции ПЭП указаны в приложении 3.

Условно принято считать, что вектор нарастания НР направлен от ПЭП последнего поколения к «старым» антиконвульсантам. Это связано с тем, что конкурентоспособность новых ПЭП базируется на принципах высоких стандартов эффективности и безопасности. Однако и для них этого не всегда удается достичь. Эффективность ПЭП обеспечивается в результате комплексного механизма действия на различные звенья эпилептогенеза. Однако характер НР в некоторой степени определяется также механизмами действия ПЭП.

Таблица 3

Поколения противоэпилептических препаратов

ПЭП I поколения	ПЭП II поколения	ПЭП III поколения
Натрия бромид Бензонал Диазепам Клоназепам Нитразепам Примидон Фенитоин Фенобарбитал	Вальпроаты Карбамазепин Клобазам Лоразепам Этосуксимид	Вигабатрин Габапентин Зонисамид Лакосамид Ламотриджин Леветирацетам Окскарбазепин Перампанел Прегабалин Руфинамид Тиагабин Топирамат Фелбамат

Считается, что ПЭП I поколения обладают повышенной способностью развивать побочные эффекты из-за активации/торможения активности ферментов. Помимо нарушения познавательных функций и функций эндокринной системы, длительное применение этих препаратов может сопровождаться изменениями костей (остеопорозом) и соединительной ткани (гиперплазия десен, контрактура Дюпюитрена, гипертрихоз и т. д.) и другими системными НР. Кроме того, гормональные и метаболические расстройства приводят к нарушению сексуальных функций [4]. Предполагается, что у большинства ПЭП II и III поколения меньше разнообразных НР за счет селективного взаимодействия с рецепторами. Но «точечность» механизма действия новых ПЭП сопровождается развитием НР преи-

мущественно со стороны ЦНС, включая аггравацию эпилептических приступов и нарушения психоэмоциональной сферы (гипервозбудимость, агрессию и ажитацию), о чем свидетельствует опыт нашей работы и публикации отечественных и зарубежных коллег последних 5 лет.

По данным неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследования мозга Университетской клиники КрасГМУ им. проф. В.Ф. Войно-Ясенецкого (далее НЦ УК), полученным в результате ретроспективного лонгитудинального анализа данных регистра эпилепсии и эпилептических синдромов за 5-летний период (2010–2015), НР на фоне приема ПЭП зарегистрированы у каждого четвертого пациента. Частота развития НР не имела различий по полу и возрасту. Аггравация эпилептических приступов зарегистрирована у 11,34% пациентов, имеющих НР. Структура НР различна для анализируемых ПЭП. В целом, в структуре НР на фоне приема ПЭП II поколения преобладали ожирение, гастрогепатопатия и алопеция, а среди ПЭП III поколения — нарушения сердечного ритма и НР со стороны ЦНС.

Идиосинкразия обычно возникает в течение первых 3 месяцев (чаще первых недель) от начала приема ПЭП. К реакциям этого типа относятся агранулоцитоз, синдромы Стивенса–Джонсона и Лайэлла, синдром гиперчувствительности, апластическая анемия, токсический гепатит и панкреатит, сывороточная болезнь, аллергическая сыпь. В большинстве случаев реакции идиосинкразии (за исключением умеренно выраженной кожной сыпи без вовлечения слизистых оболочек и изменения общего состояния пациента) крайне тяжелы (нередко угрожают жизни) и требуют немедленной отмены ПЭП. Реакции идиосинкразии обычно возникают внезапно и их появление невозможно предсказать. Однако пациенты с отягощенным аллергологическим анамнезом, у которых (а также у их ближайших родственников) в прошлом возникали тяжелые аллергические реакции на прием каких-либо лекарственных препаратов, представляют собой группу риска по развитию аллергических осложнений при приеме ПЭП.

Дозозависимые НР могут проявляться в разные сроки применения ПЭП и встречаются значительно чаще, чем реакции идиосинкразии. Уменьшению выраженности дозозависимых НР способствует уменьшение дозы ПЭП и применение лекарственных форм с замедленным высвобождением. Дозозависимые НР могут быть стойкими и транзиторными. В последнем случае они возникают в начале терапии или после увеличения дозы ПЭП. Во многих случаях транзиторные дозозависимые НР по времени их развития в течение суток связаны с достижением максимальной концентрации ПЭП в крови. К наиболее частым дозозависимым НР на фоне приема ПЭП можно отнести нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта (тошнота, рвота, боли в животе и др.) и нервной системы (атаксия, диплопия, тремор, сонливость и др.), включая аггравацию одиночных и кластерных эпилептических приступов (реже — эпилептического статуса, включая эпилептический статус фазы медленного сна у детей).

К НР, возникающим при длительном приеме ПЭП (хронические побочные эффекты), относятся гиперплазия десен (дифенин), повышение (препараты валь-

проевой кислоты, карбамазепин) или снижение (топирамат, фелбамат) массы тела и другие. В большинстве случаев снижение дозы или отмена приема ПЭП приводит к обратному развитию или уменьшению выраженности НР.

Некоторые НР, возникающие при приеме ПЭП, связаны с их влиянием на ферменты печени (индукция или ингибирование).

Феномен индукции микросомальных ферментов печени (цитохром Р450) характерен для фенобарбитала, примидона, карбамазепина и фенитоина. Индукторы ферментов могут ускорять выведение назначаемых одновременно с ними препаратов, включая и другие ПЭП. Кроме того, для карбамазепина характерен феномен аутоиндукции (препарат активирует ферменты печени, участвующие в его метаболизме). Стабильный уровень аутоиндукции достигается через 3–4 недели терапии, при этом период полувыведения уменьшается с 11–30 до 5–14 ч, а частота НР снижается от 15 до 7%. Дальнейшее увеличение дозы препарата часто возможно без возобновления НР [38].

Ингибирующее действие на ферменты печени оказывают вальпроевая кислота и ее соли. При совместном применении некоторых ПЭП (например, карбамазепина, ламотриджина и особенно фенитоина) и вальпроевой кислоты повышается концентрация этих препаратов в крови, что может сопровождаться развитием токсических побочных реакций.

4.1. Систематизация нежелательных реакций на противоэпилептические препараты

НР, ассоциированные с противоэпилептической терапией, целесообразно рассматривать в зависимости от влияния ПЭП на системы органов.

НР со стороны желудочно-кишечного тракта, включая негативное влияние на функцию печени и поджелудочной железы

Желудочно-кишечные расстройства относятся к наиболее распространенным побочным эффектам ПЭП. Они зарегистрированы при приеме:

- карбамазепина (чаще встречаются тошнота, рвота, реже наблюдаются запоры и анорексия, в крайне редких случаях возникают язвенный колит и холангит), этосуксимида (наблюдаются у 15–25% детей и включают тошноту, дискомфорт в животе, анорексию, рвоту, диарею и икоту);
- барбитуратов, ламотриджина (возможны диарея, тошнота, боль в животе и запоры; рвота отмечена у 1,8% детей, чаще при высокой дозе препарата);
- фелбамата;
- вальпроевой кислоты (до 25% и более пациентов).

Применение вальпроатов с кишечно-растворимой оболочкой и прием препаратов во время или после еды позволяют смягчить эти симптомы. Желудочно-кишечные расстройства, как правило, ослабевают на фоне симптоматической терапии (гепатопротекторы, препараты, улучшающие моторику кишечника, желчегонные препараты, препараты, улучшающие реологию желчи, антацидные средства).

Вальпроаты в высоких дозировках или в среднетерапевтических дозировках при длительном приеме могут вызывать бессимптомное повышение уровня ферментов печени в 1,5–2 раза у 30–50% больных, что может являться дозозависимым обратимым состоянием и наблюдаться даже в инициальном периоде терапии, а также при их назначении в сочетании с ламотриджином или фенитоином. В таких случаях целесообразно проводить курсы гепатопротекторной терапии. Бессимптомное повышение уровня ферментов печени следует отличать от развития лекарственного гепатита с явлениями печеночной недостаточности.

Токсический гепатит относится к реакциям идиосинкразии, развивается в течение нескольких месяцев от начала противоэпилептической терапии и характеризуется тяжелым течением и высокой летальностью. Риск развития этого редкого и опасного осложнения ПЭП выше у детей до 2–3 лет, особенно в условиях политерапии (у 1 из 500 при политерапии; при монотерапии — у 1 из 7000 детей в возрасте до 2 лет и 1 из 37 тыс. взрослых) [44], у пациентов с метаболическими нарушениями, заболеваниями печени в семейном анамнезе и при одновременном применении салицилатов (аспирин) [18]. Отмена вальпроатов и симптоматическая терапия в некоторых случаях не предупреждают прогрессирование печеночной недостаточности. Клинические проявления включают тошноту, рвоту, иногда в сочетании с отеками и желтухой; ранними признаками могут быть боли в животе, учащение приступов, неврологические симптомы (атаксия, астериксис, сонливость). Больные и их родственники должны быть проинформированы о проявлениях первых симптомов печеночной недостаточности, а при их появлении немедленно обратиться к врачу. Для снижения риска гепатопатии в первые 6 месяцев терапии необходимо регулярно контролировать уровень энзимов печени, билирубина, протромбина, особенно у пациентов с неблагоприятным фармакогенетическим профилем (так называемых «медленных метаболизаторов») [9, 55].

Рекомендуется прекращать лечение вальпроевой кислотой или ее солями при превышении уровня ферментов печени в 3 раза [44].

Фенитоин также может вызывать лекарственный гепатит (с летальным исходом в 15% случаев). Фелбамат, положительно зарекомендовавший себя в терапии резистентных форм эпилепсии, включая синдром Леннокса–Гасто, способен вызывать тяжелые реакции идиосинкразии, включая токсический гепатит (в некоторых случаях с летальным исходом), что сделало его препаратом резерва. В редких случаях возможно развитие гепатотоксического эффекта при приеме карбамазепина в высоких дозах.

К числу серьезных и крайне редких осложнений при приеме вальпроевой кислоты (1/40 000) или карбамазепина относится панкреатит, поэтому нарушение функции поджелудочной железы является противопоказанием к назначению этих препаратов. Развитие панкреатита наблюдалось через несколько месяцев терапии. Тошнота, рвота и анорексия могут быть первыми признаками этого заболевания. В случае возникновения симптомов острого живота для выбора тактики лечения рекомендуется определять уровень амилазы в сыворотке крови и выполнять УЗИ поджелудочной железы [44].

НР со стороны системы кроветворения

Выраженным гематотоксическим действием обладает фелбамат — препарат может вызвать апластическую анемию с летальным исходом. К факторам риска ее возникновения относят: возраст старше 17 лет, женский пол, комбинированную терапию, включая не только ПЭП, но и препараты других групп, аллергические реакции при приеме АЭП, иммунологические нарушения и заболевания крови в анамнезе. Карбамазепин, вальпроевая кислота и этосуксимид также могут (намного реже) вызывать апластическую анемию. Фенитоин, карбамазепин (1/600 000) и этосуксимид крайне редко вызывают агранулоцитоз. При лечении фенобарбиталом, примидоном и фенитоином может развиться мегалобластическая анемия.

Все ПЭП могут вызывать лейкопению, чаще при политерапии. Довольно часто (у 10–20% детей) на фоне лечения карбамазепином возникают транзиторная лейкопения и нейтропения (от 2000 до 4000/мм^3), которые, по всей вероятности, не зависят от уровня препарата в плазме; только в 2% случаев регистрируется длительная, стойкая, непрогрессирующая лейкопения [38].

Тромбоцитопения возможна при приеме карбамазепина (как правило, она не тяжелая и транзиторная; отмена препарата требуется в редких случаях при развитии стойкой и тяжелой тромбоцитопении), фенитоина, наиболее часто — вальпроевой кислоты и ее солей. Вальпроаты могут также оказывать ингибирующее действие на вторую фазу агрегации тромбоцитов, вызывать уменьшение содержания фибриногена в крови и/или VIII фактора свертывания крови, увеличение времени кровотечения, частичного тромбопластинового и протромбинового времени. Эти изменения чаще имеют субклинический характер, но могут приводить к повышению кровоточивости, появлению петехиальной сыпи, экхимозов и гематом. При небольшой тромбоцитопении возможно продолжение приема вальпроатов под контролем анализа крови [60].

Целесообразно назначать фолаты как стимулятор гемопоэза в средней терапевтической дозе; при их неэффективности показано уменьшение дозы вальпроатов. Такие провоцирующие факторы, как инфекции и прием некоторых препаратов (антиагреганты, например, аспирин), могут усугубить имеющиеся нарушения и привести к декомпенсации видимого клинического благополучия. Поскольку прием вальпроатов может привести к повышению объема интраоперационной кровопотери, в предоперационном периоде необходимо проводить коагулограмму и определять содержание тромбоцитов в крови.

НР со стороны кожи, ее придатков и слизистых оболочек

Кожные сыпи наиболее часто наблюдаются при применении карбамазепина и ламотриджина, реже — при назначении фенитоина, фенобарбитала, примидона, этосуксимида, фелбамата, бензодиазепинов, наиболее редко — на фоне приема вальпроатов и практически не характерны для топирамата. Риск появления сыпи при назначении карбамазепина и ламотриджина может быть сведен к минимуму, если начинать терапию с низких доз и наращивать дозу медленно. При назначении ламотриджина риск развития кожных высыпаний повышается при

применении препарата в детском возрасте и в высоких дозировках, при комбинированной терапии с вальпроатами и при быстром наращивании дозы. При появлении пятнисто-папулезной сыпи ламотриджин нужно немедленно отменить.

Окскарбазепин вызывает кожные высыпания реже, чем карбамазепин, но около 25–30% детей с повышенной чувствительностью к карбамазепину также плохо переносят этот ПЭП.

Наиболее редкими, но потенциально опасными НР являются синдром Стивенса–Джонсона (большая мультиформная экссудативная эритема) и его крайнее проявление — токсический эпидермальный некролиз или синдром Лайэлла. Синдром Стивена–Джонсона зарегистрирован при приеме ламотриджина, фенитоина, карбамазепина и (крайне редко) вальпроатов. Как правило, это осложнение развивается в течение 2–3 недель после начала приема ПЭП. В этот период необходимо тщательно наблюдать за пациентом. Обязательная отмена препарата при появлении даже незначительно выраженной сыпи связана с вероятностью ее трансформации в синдром Стивена–Джонсона. Латентный период для развития этого синдрома при применении ПЭП может быть различным: 17 дней (пределы колебания 20–34 дня) для фенитоина, 18 (14–22 дней) — для ламотриджина, 16,5 (12,5–27 дней) — для карбамазепина и более чем 365 (276–365 дней) — для вальпроатов.

Лекарственно индуцированный синдром гиперчувствительности (системная реакция идиосинкразии) — редкое, но потенциально опасное осложнение противоэпилептической терапии. Клинические проявления включают лихорадку, макулопапулезную сыпь, лимфоаденопатию, лейкоцитоз в сочетании с эозинофилией и/или лимфоцитозом. В патологический процесс могут вовлекаться различные системы органов с развитием гепатита, нефрита, пневмопатии и др. Синдром описан при приеме фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, встречается крайне редко при приеме вальпроатов [49]. Синдром гиперчувствительности может развиться через несколько недель приема ПЭП и сопровождается пролиферацией моноцитов периферической крови в ответ на введение препарата. Описаны семейные случаи этого синдрома.

Гиперплазия десен, в определенной степени зависящая от дозы, наблюдается у 25% больных, получавших фенитоин. Выпадение волос (алопеция) наиболее часто регистрируется при применении вальпроатов, реже — карбамазепина и фенитоина. ПЭП могут способствовать преждевременной гибели волосяных фолликулов (телогеновое выпадение волос). Алопеция становится заметной для пациента обычно через 2–4 месяца (через 6–16 недель) на фоне приема ПЭП. Но, в целом, лекарственная алопеция обратима. Выпадение волос становится менее выраженным при применении местного лечения — шампуни на основе плаценты и трав (крапива, корень лопуха и др.), уменьшается после снижения дозы ПЭП и самопроизвольно прекращается или снижается по выраженности через 8–12 месяцев терапии. Вырастающие вновь волосы могут быть более кудрявыми, чем прежде, иногда они несколько отличаются по цвету [30]. При выраженной ПЭП-индуцированной алопеции и неэффективности симптоматических меро-

приятий рекомендуют уменьшить суточную дозу препарата или решить вопрос о пересмотре проводимой противоэпилептической терапии (отменить прием данного ПЭП).

С приемом ПЭП может быть связан и избыточный рост волос на коже конечностей и туловища (гирсутизм, гипертрихоз), что наиболее часто наблюдается при приеме фенитоина, а также (реже) при приеме вальпроатов.

ПЭП-индуцированная ониходистрофия (истончение и повышенная ломкость ногтей) наиболее часто регистрируется при приеме фенитоина и вальпроатов.

НР со стороны соединительной ткани

ПЭП-ассоциированные коллагенозы — это казуистически редкие НР на фоне противоэпилептической терапии. Волчаночно-подобный синдром может развиться на фоне приема фенитоина, этосуксимида, карбамазепина и ламотриджина [41]. Рекомендуется определять волчаночный фактор всем пациентам, получающим ламотриджин в сочетании с вальпроатами.

НР со стороны дыхательной системы

При приеме карбамазепина может развиться острая интерстициальная пневмония аллергического происхождения, что является крайне редким НР. Лекарственные средства бензодиазепинового ряда могут вызывать дыхательные нарушения (в виде уменьшения частоты дыхания, эпизодов апноэ, в том числе тяжелых — в некоторых случаях необходимо проводить искусственную вентиляцию легких) при парентеральном или ректальном применении (при лечении эпилептического статуса, кластерных эпилептических приступов или купировании одиночного судорожного приступа). Риск дыхательных нарушений возрастает при многократном введении бензодиазепинов. Кроме того, возможна гиперпродукция бронхиального секрета (бронхорея) при длительном пероральном применении бензодиазепинов, что у соматически ослабленных больных может осложняться развитием хронического бронхита и пневмонии.

НР со стороны сердечно-сосудистой системы

Наиболее распространенными НР со стороны сердечно-сосудистой системы являются артериальная гипотензия и нарушения сердечного ритма и проводимости (табл. 4), особенно при парентеральном применении ПЭП (табл. 5) [34, 35]. Симптоматическая блокада сердечной проводимости ассоциирована с применением потенциал-зависимых ПЭП (например, блокаторов натриевых каналов, типичным представителем которых является карбамазепин). Более сложный механизм развития сердечных аритмий у препаратов группы ламотриджина, применение которых ассоциировано с различными нарушениями сердечного ритма и сердечной проводимости (чаще суправентрикулярной экстрасистолии и атриовентрикулярной блокады). Блокаторы кальциевых каналов также относятся к ПЭП, представляющим потенциальный риск для развития сердечно-сосудистых НР.

Парентеральные ПЭП могут быть причиной нестабильности гемодинамики, особенно при использовании раствора фенобарбитала, фенитоина, а также некоторых бензодиазепинов. Парентеральный фенитоин оказывает проаритмический эффект при парентеральном введении в больших дозах при лечении эпилептического статуса. Быстрое введение раствора фенобарбитала может стать причиной неуправляемой артериальной гипотензии.

Таблица 4

Кардиоваскулярные нежелательные реакции пероральных противоэпилептических препаратов [35]

Лекарственный препарат	НР	Необходимость ХМ ЭКГ	Необходимость СМАД
Фенобарбитал, бензобарбитал	Артериальная гипотензия, аритмия (редко)	Да	Да
Фенитоин	Артериальная гипотензия, аритмия	Да	Да
Габапентин	Артериальная гипотензия, аритмия	Да	Да
Карбамазепин	Аритмия, артериальная гипотензия	Да	Да
Препараты вальпроевой кислоты	Артериальная гипотензия / артериальная гипертензия (при вальпроат-индуцированном ожирении), аритмия (редко, при кумуляции ВК в крови до токсического уровня)	Нет/Да	Да
Топирамат	Аритмия, артериальная гипотензия	Да	Да
Окскарбазепин	Аритмия	Да	Нет
Ламотриджин	Аритмия, артериальная гипотензия	Да	Да
Леветирацетам	Артериальная гипотензия, аритмия (тахикардия, экстрасистолия)	Да	Да
Лакосамид	Редко артериальная гипотензия, возможна аритмия	Да	Да/Нет

Таблица 5

Дополнительные показания к динамическому контролю (мониторингу) ЭКГ и АД при применении парентеральных противоэпилептических препаратов (при эпилептическом статусе) [35]

Лекарственный препарат	НР	Необходимость ХМ ЭКГ	Необходимость СМАД
Фенобарбитал (в/в)*	Артериальная гипотензия, аритмия	Да	Да
Фенитоин (в/в)*	Артериальная гипотензия, аритмия	Да	Да
Фосфенитоин (в/в)	Минимальные	Да	Да
Фосфенитоин (в/м)	Минимальные	Нет	Нет

Лекарственный препарат	НР	Необходимость ХМ ЭКГ	Необходимость СМАД
Депакин (в/в)	Минимальные	Нет	Нет
Валиум (реланиум)* (в/в)	Артериальная гипотензия	Нет	Да
Валиум (реланиум)* (ректально)	Минимальные	Нет	Нет
Ативан*	Артериальная гипотензия	Нет	Да
Версед	Артериальная гипотензия	Нет	Да
Паралдегид	Артериальная гипотензия	Нет	Да

* Содержит пропиленгликоль.

При лечении фармакорезистентной эпилепсии в последние годы наряду с ПЭП используются немедикаментозные методы, например стимуляция блуждающего нерва, что также опасно развитием сердечно-сосудистых осложнений, среди которых на первое место выступают брадикардия и асистолия. Применение кетогенной диеты опасно не только вследствие развития гиперлипидемии, но и из-за замедления интервала QT и риска развития дилатационной кардиомиопатии. Применение АКТГ представляет риск развития артериальной гипотензии и гипертрофической кардиомиопатии. Применение современной методики стимуляции медиобазальных отделов височной доли (например, инсулярной области) оказывает хронотропный эффект на миокард.

Нарушения сердечного ритма и проводимости у больных, страдающих эпилепсией, — одна из ведущих причин синдрома внезапной смерти при эпилепсии (СВСЭП), под которой понимается внезапная, неожиданная, нетравматическая смерть больного, страдавшего эпилепсией, засвидетельствованная или незасвидетельствованная, когда посмертная экспертиза не выявляет анатомическую или токсикологическую причину смерти. Риск СВСЭП повышен при приеме некоторых ПЭП. Нарушения сердечного ритма вследствие дисфункции вегетативной нервной системы у больных с эпилепсией могут вносить существенный вклад в развитие СВСЭП за счет следующих механизмов:

- уменьшение вариабельности сердечного ритма у больных эпилепсией повышает риск развития пароксизмальных нарушений сердечного ритма;
- выброс катехоламинов во время повторных эпилептических припадков может приводить к развитию фиброза проводящей системы сердца и развитию серьезных нарушений сердечного ритма и проводимости,
- недавний эпилептический припадок может привести к развитию центрального апноэ, ассоциированного с брадиаритмией;
- применение ПЭП (например, препаратов группы карбамазепина) нарушает регуляцию сердечно-сосудистой деятельности и повышает риск СВСЭП.

Впервые верифицированные нарушения сердечного ритма и проводимости на фоне приема ПЭП отмечаются у 60% больных. Чаще регистрируются синоатриальная блокада I и II степени, суправентрикулярная пароксизмальная тахикардия, суправентрикулярная экстрасистолия, желудочковая экстрасистолия, реже синусовая брадикардия и тахикардия, атриовентрикулярная блокада. Группу высокого риска развития нарушений сердечного ритма и проводимости составляют больные эпилепсией, принимающие ПЭП группы карбамазепина и окскарбазепина [15].

НР со стороны функции почек

ПЭП крайне редко вызывают изолированное поражение почек при применении терапевтических доз; почечная патология может входить в структуру полиорганного поражения (чаще по механизму идиосинкразии). ПЭП-индуцированный нефрит (остро развившийся) может быть компонентом синдрома гиперчувствительности, что крайне редко встречается при приеме препаратов различных фармакологических групп — фенитоина, карбамазепина, фенобарбитала, вальпроевой кислоты и окскарбазепина.

Имеются отдельные описания задержки мочи при приеме карбамазепина, но нарушения со стороны почек, связанные с приемом этого ПЭП, встречаются крайне редко. Хотя следует помнить, что они не дозозависимые и могут возникать в любое время в процессе терапии, в том числе через несколько недель после введения препарата. Во многих случаях эти нарушения претерпевают обратное развитие при отмене ПЭП; иногда необходима гормональная терапия.

Лечение ламотриджином и карбамазепином может осложниться развитием почечной недостаточности.

Нефролитиаз чаще развивается у пациентов, получающих топирамат, чаще у больных мужского пола. Многие больные не нуждаются в хирургическом лечении в связи с аутоэкскрецией микролитов или эффективностью лизирующих препаратов, в отдельных случаях проводится литотрипсия. Риск ПЭП-ассоциированного нефролитиаза повышен при указании на мочекаменную болезнь в семейном анамнезе (группа риска) и у больных, принимающих препараты, способствующие нефролитиазу (топирамат, зонисамид). Образование камней связывают со способностью препарата тормозить активность карбоангидразы. В целях профилактики рекомендуют использовать адекватную гидратацию организма (соблюдение водного режима) и избегать совместного приема вышеуказанных ПЭП с приемом ацетазоламида [56].

НР со стороны костно-мышечной системы

Прием ПЭП является независимым фактором высокого риска заболеваний костной системы в широком возрастном диапазоне. Кроме того, другие побочные эффекты ПЭП (например, атаксия) увеличивают риск падений пациентов, страдающих эпилепсией. Риск переломов костей на фоне ПЭП-индуцированной остеопатии у больных эпилепсией выше, чем в среднем в популяции, но этот риск

зависит от множества факторов. С одной стороны, переломы могут быть следствием падений, обусловленных непосредственно эпилептическими припадками, либо падений, независимых от них. С другой стороны, переломы костей у больных эпилепсией, длительно принимающих ПЭП, чаще возникают за счет снижения минеральной плотности костной ткани, обусловленной непосредственно ПЭП. Нарушения минерального обмена на фоне длительного приема ПЭП мультифакторны, они включают гипокальциемию, гипофосфатемию, снижение в сыворотке крови активных метаболитов витамина Д, гиперпаратиреоидизм [31].

В настоящее время стало очевидным, что длительное применение ПЭП (более 2 лет) ассоциировано со снижением минеральной плотности костей, особенно при использовании энзиминдуцирующих ПЭП, у детей и у лиц старше 40 лет (табл. 6).

Таблица 6

Изменения метаболизма, ассоциированные с индуцированной противоэпилептическими препаратами остеопатией [31]

Маркер	Энзим-индуцирующие ПЭП (КМЗ, ФТ)	Энзим-ингибирующие ПЭП (ВК)
Кальций	↓	↓
Фосфор	↓	↕
Щелочная фосфатаза	↑	↕
Уровень сывороточного 25-гидроксивитамина D	↓	↕
Формирование кости	↑	↓
Резорбция кости	↑	↕
Костный обмен веществ	↑	↑

В настоящее время к возможным механизмам ПЭП-индуцированного остеопороза относятся:

- индукция цитохрома Р450 печени, приводящая к повышению катаболизма витамина D и снижению содержания в крови его биоактивных метаболитов (фенобарбитал, фенитоин, примидон, карбамазепин);
- снижение эффекта на костную ткань эндогенного паратиреоидного гормона с развитием вторичного гиперпаратиреоидизма;
- дефицит кальцитонина;
- непосредственное влияние антиконвульсантов на активность остеобластов и остеокластов;
- ингибирование метаболизма витамина К (фенитоин);
- подавление реабсорбции фосфатов в почечных канальцах.

Пациенты, принимающие ПЭП группы фенитоина, фенобарбитала, карбамазепина и примидона, имеют достоверно более низкую плотность костной ткани,

чем больные, принимающие препараты вальпроевой кислоты, ламотриджин, клоназепам, габапентин, топирамат и этосуксимид.

Изменения метаболизма костной ткани, ведущие к уменьшению минеральной плотности кости, особенно на фоне приема ПЭП повышают риск переломов. Риск перелома у больных эпилепсией также зависит не только от массы костей и силы удара, но и от риска падений во время эпилептического приступа [30, 31]. ПЭП-индуцированный остеопороз увеличивает стоимость терапии эпилепсии, дополнительно увеличивает боль и страдание пациентов, приводит к увеличению продолжительности временной нетрудоспособности (в школе и на работе). Переломы бедра или позвоночника, особенно у пациентов пожилого возраста, могут привести к необходимости длительной госпитализации пациентов в специализированные санатории, значительно повышают риск развития тромбофлебита нижних конечностей, гипостатической (застойной) пневмонии и смерти.

По данным исследований последних лет, длительный прием ПЭП повышает риск перелома шейки бедра в 4 раза, чем в среднем в популяции, а перелома костей скелета другой локализации — в 2 раза. При этом отмечен наиболее высокий риск перелома шейки бедра у беременных женщин и женщин в менопаузе (старше 50 лет), получающих ПЭП. У женщин, страдающих эпилепсией, риск перелома шейки бедра очевиден даже в молодом возрасте. Показано, что этот риск начинает увеличиваться в репродуктивном возрасте и значительно нарастает после менопаузы (у женщин старше 50 лет) по сравнению со средним риском в популяции.

Относительный риск спонтанных, в том числе недиагностированных (например, полученных во время ночных эпилептических судорожных припадков), переломов позвоночника у больных эпилепсией, получающих ПЭП, сопоставим с аналогичным риском у пациентов, получающих стероиды.

Мероприятия по профилактике и терапии ПЭП-индуцированной остеопатии условно можно разделить на несколько этапов: 1) учет риска развития ПЭП-индуцированной остеопатии при выборе препаратов первой линии в начале терапии эпилепсии с учетом преморбидного фона; 2) мониторирование состояния костной плотности на фоне терапии эпилепсии, особенно энзим-индуцирующими ПЭП (рентгеновская и ультразвуковая денситометрия должна проводиться перед началом терапии, что обеспечит возможность сравнения состояния плотности кости в динамике); 3) профилактическое назначение препаратов кальция (карбонат кальция, глюконат кальция, хлорид кальция, цитрат кальция) и витамина Д (эргокальциферол, холекальциферол, дигидротахистерол, альфакальцидол, кальцитриол) всем пациентам, получающим ПЭП, особенно энзим-индуцирующие препараты (барбитураты, фенитоин, примидон) и вальпроаты; 4) если по данным денситометрии выявлены признаки остеопении — целесообразно дополнительное назначение бифосфонатов (алендронат, риседронат) и ингибиторов костной резорбции, стронция, гормонзаместительной терапии (кальцитонин), иногда назначаются селективные модуляторы эстрогеновых рецепторов (SERMs — selective estrogen receptor modulators, англ.), не имеющие долговременных негативных эффектов, характерных для классических эстроген- и прогестерон-содержащих

препаратов, но положительно влияющих на состояние костей (ралоксефен). По показаниям назначается паратгормон.

НР со стороны эндокринной системы

Увеличение массы тела наиболее часто ассоциируется с приемом препаратов вальпроевой кислоты (14%), но также отмечается на фоне терапии вигабатрином (4,5–11%), карбамазепином (5%) и габапентином. Прибавка в весе может стать причиной самостоятельной отмены приема ПЭП или снижения его суточной дозировки (снижение комплаентности к противоэпилептической терапии), особенно у девочек-подростков и молодых женщин, но при высокой эффективности ПЭП в ряде случаев возможно продолжение терапии на фоне соблюдения диеты и приема препаратов, улучшающих работу печени и желудочно-кишечного тракта. Выраженность нейроэндокринных нарушений при приеме вальпроатов нарастает постепенно, в течение первых 1–6 месяцев терапии, после чего состояние пациента может стабилизироваться. Однако при выраженной степени ПЭП-индуцированного ожирения высок риск развития синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна, включая индукцию ночных эпилептических приступов на фоне респираторных эпизодов [26, 32].

Наиболее подвержены ожирению пациенты с исходно повышенной массой тела, со склонностью к конституциональному ожирению, а также лица женского пола [51]. Demir E. и Aysun S. [39] предполагают, что ожирение может быть обусловлено повышением уровня инсулина плазмы, вероятно за счет возрастания аппетита, что часто наблюдается на фоне приема вальпроатов.

Снижение массы тела отмечается при приеме фелбамата (4%) и является одним из основных отдаленных эффектов топирамата, возникающим примерно у 17% больных [58], преимущественно с избыточной массой тела (ИМТ 30 и выше). Снижение массы тела составляет обычно 1,6–6,5 кг и обычно не вызывает ухудшения самочувствия пациентов, предположительно связано с блокирующим эффектом препарата на фермент карбоангидразу, в результате чего уменьшается подкожная жировая клетчатка. Данный эффект чаще возникает при применении высоких доз ПЭП, в процессе терапии снижение массы тела принимает характер плато. У 5% пациентов, получавших препараты вальпроевой кислоты, также регистрировалось снижение массы тела вследствие развития анорексии. Прием ламотриджина ассоциируется со «стабильной массой тела» [40].

Некоторые авторы отмечают, что препараты вальпроевой кислоты могут вызвать поликистоз яичников, особенно в тех случаях, когда лечение начинается до 20 лет. Об этом необходимо помнить лечащему врачу, который должен проводить мониторинг соматического состояния пациентки, исследуя гормональный профиль и проводя УЗИ яичников [44]. При приеме вальпроатов возможно нарушение менструального цикла (олиго- и аменорея) [10].

Фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и вальпроаты могут вызывать снижение уровня некоторых гормонов щитовидной железы (циркулирующий тироксин, свободный трийодтиронин и тироксин) и подъем концентрации ТТГ. Эти

изменения, вероятно, связаны с усилением метаболизма гормонов. Однако клинически выраженный гипотиреоз наблюдается редко. Целесообразно определять уровень гормонов щитовидной железы в процессе терапии карбамазепином, но терапевтическое вмешательство при отсутствии клинических проявлений дисфункции щитовидной железы не показано.

Фенитоин может угнетать высвобождение антидиуретического гормона (АДГ). Гипонатриемия представляет собой достаточно редкую дозозависимую НР карбамазепина и его аналога окскарбазепина, может сочетаться с задержкой жидкости и служить причиной нарушений со стороны ЦНС, включая тошноту, сомноленцию, летаргию и головокружение. Риск гипонатриемии повышается с возрастом пациентов, а также если первоначальный уровень натрия в плазме относительно низок. В этой связи рекомендуется измерять уровень натрия в плазме перед началом терапии карбамазепином и окскарбазепином. Эти ПЭП могут усиливать высвобождение АДГ и повышать чувствительность почек к АДГ. Есть сообщения о редких случаях развития неадекватной секреции АДГ на фоне терапии карбамазепином (1–2%) [38]. Пациентам не следует употреблять избыточное количество жидкости на фоне терапии карбамазепином.

В некоторых случаях терапия вальпроатами может осложняться снижением концентрации карнитина, иногда в сочетании с его истинным дефицитом, особенно у детей с неврологическими нарушениями, находящихся на политерапии. В этих случаях показана заместительная терапия карнитином.

НР со стороны центральной нервной системы

Большинство ПЭП (при высоких дозах, длительном приеме или у пациентов с генетически обусловленным замедлением метаболизма ПЭП) могут неблагоприятно влиять на функции ЦНС. Наиболее неблагоприятными в отношении риска развития нейропсихиатрических ПЭП-индуцированных НР из препаратов I поколения считаются барбитураты, гидантоины и бензодиазепины, из препаратов II поколения — топирамат, из препаратов III поколения — пирампанел. Когнитивные и поведенческие нарушения в 3 раза чаще возникают у детей с предшествующими интеллектуальными нарушениями. Считается, что наибольший риск их развития существует при приеме препаратов, усиливающих ГАМК-ергическое торможение. В этом отношении уникален топирамат, сочетающий в себе, с одной стороны, ГАМК-ергический седативный механизм, а с другой — антиглутаматергический эффект активации, что объясняет некоторое «когнитивное замедление» и сонливость на этапе наращивания его суточной дозы (1–2 месяца), которое может позже нивелироваться на этапе ее стабилизации. Наиболее частыми НР топирамата со стороны ЦНС являются нарушения концентрации внимания, дисмнестический синдром, изменения поведения. Многие из когнитивных расстройств при применении топирамата имеют дозозависимый характер и наиболее часто возникают при политерапии [46].

Фенобарбитал чаще, чем фенитоин, карбамазепин или вальпроаты, вызывает нарушения поведения. Прием фенобарбитала часто приводит к снижению

успеваемости в школе и интеллектуально-мнестическим нарушениям [36]. Частота поведенческих нарушений при приеме барбитуратов составляет 20–40% и может достигать 60% у детей с задержкой развития [62]. Факторами риска являются: органическое поражение головного мозга, сложные парциальные приступы, височная и лобная формы эпилепсии. Барбитураты могут вызвать агрессию, аутоагрессию, симптомы депрессии, гиперактивность, синдром гиперактивности с дефицитом внимания (у 18–40% детей), раздражительность, нарушение сна, приступы гнева, оппозиционное поведение, отказ от выполнения врачебных назначений [42, 45]. В связи с этим Международная противоэпилептическая лига рекомендовала значительно сузить показания к применению барбитуратов, особенно в детской эпилептологии [52, 59].

Агрессивность чаще встречается у детей, получавших вигабатрин, вальпроаты, этосуксимид, габапентин и пирампанел.

Одним из ПЭП-индуцированных НР являются гиперкинезы. Тремор наиболее часто возникает при приеме вальпроатов (у 10% всех пациентов и у 15% детей). По данным E. Perucca и соавт. (2002), у 6–45% больных он может быть дозозависимым. Тремор зарегистрирован у 14% детей, получавших фенитоин, у 1% принимавших карбамазепин, у 9% взрослых, леченных тиагабином, и 12,5% — габапентином, возможен при приеме ламотриджина и других ПЭП нового поколения. Астериксис («порхающий» тремор) может развиваться при лечении карбамазепином и вальпроатами. Хореоатоз описан у 2% детей, получавших фенитоин, дистония — у 1% детей, леченных карбамазепином [61]. Карбамазепин может также спровоцировать появление хореи, тиков и миоклоний [38]. Ламотриджин способен вызывать тремор, тики (моторные и голосовые), миоклонии [57].

Седативный эффект наблюдается в начале лечения фенобарбиталом, примидоном, карбамазепином, этосуксимидом, вальпроатами, фенитоином, ламотриджином, топираматом, пирампанелом. Вигабатрин вызывает седативный эффект у 9%, а в сочетании с вальпроевой кислотой — у 10% детей [61]. При лечении фелбаматом у 6% детей наблюдалась сонливость, у 5% — бессонница.

Головная боль, сонливость и седация отмечены при назначении окскарбазепина, а при приеме фелбамата — головная боль, головокружение, сонливость, нарушение поведения, депрессии. Головные боли также регистрировались у 14% детей, получавших этосуксимид, у 10–15% пациентов при приеме карбамазепина, а также у 1% детей, леченных ламотриджином (дозозависимый эффект). Назначение тиагабина может приводить к возникновению головокружения, астении, невротических реакций, трудностей концентрации внимания, «замедлению мышления», депрессии, речевым нарушениям, вплоть до «немоты». Многие из описанных эффектов являются транзиторными и дозозависимыми [25].

Наиболее часто встречаемые НР леветирацетама связаны с нарушениями ЦНС, включая психические расстройства. Самые частые из них — сонливость, астения, головокружение, головная боль, нарушение поведения, агрессивность, эмоциональная лабильность, невротические реакции, нарушение памяти и внимания, «замедление мышления», депрессия. При назначении габапентина отмечаются

нарушения поведения, сна, головная боль, а вигабатрина — дисфория и депрессия [25].

Диплопия (двоение в глазах) отмечается в основном при применении карбамазепина и является транзиторной дозозависимой НР. Диплопия также может возникать при назначении окскарбазепина и габапентина, при использовании комбинации ламотриджина с карбамазепином или окскарбазепином.

Атаксия (нарушение равновесия) появляется на фоне высокой концентрации в плазме многих ПЭП. Транзиторная атаксия зарегистрирована в начале лечения фенобарбиталом, примидоном, карбамазепином, ламотриджином. Особенно характерна атаксия при приеме фенитоина (служит маркером фенитоин-индуцированного нарушения функции мозжечка и часто сочетается с тремором).

Нервозность зарегистрирована у 12% детей, получавших этосуксимид, и 2% пациентов, леченных felбаматом. Раздражительность отмечена при применении бензодиазепиновых производных, фенобарбитала, вальпроевой кислоты, бензодиазепинов и габапентина.

По данным C. P. Panayiotopoluos (1985), при длительном приеме вальпроатов возможно развитие энуреза.

ПЭП-индуцированный психоз впервые зарегистрирован при приеме этосуксимида при лечении абсансных форм эпилепсии. В настоящее время ПЭП-индуцированный психоз описан при приеме препаратов нового поколения — на фоне терапии топираматом, вигабатрином и пирампанелом. Особым вариантом эпилептических психозов является синдром насильственный нормализации (синдром Ландольта). Он включает развитие психоза на фоне спонтанно или медикаментозно вызванного подавления эпилептиформной активности на ЭЭГ в сочетании с прекращением эпилептических приступов (на его долю приходится около 8% всех психозов при эпилепсии).

В некоторых случаях ПЭП могут вызывать учащение и утяжеление эпилептических приступов, а также появление их новых видов (аггравацию), что более характерно для препаратов, действующих на ГАМК-ергическую систему и натриевые каналы. Основным механизмом аггравации является развитие извращенного фармакодинамического эффекта. Наиболее высока вероятность аггравации у пациентов с эпилептическими приступами нескольких типов и при идиопатических генерализованных эпилепсиях: типичные абсансы учащаются при приеме карбамазепина, вигабатрина, тиагабина, габапентина, фенитоина, фенобарбитала; миоклонии — при назначении карбамазепина, фенитоина и ламотриджина (при тяжелой миоклонической эпилепсии младенчества и некоторых других формах миоклонических эпилепсий). При роландической эпилепсии аггравация при назначении карбамазепина может проявляться в виде негативного миоклонуса, атипичных абсансов, дроп-атак и развития электрического эпилептического статуса в фазу медленно-волнового сна. Описана аггравация эпилептического статуса медленного сна на фоне приема леветирацетама. Поэтому при назначении как старых, так и новых ПЭП необходимо учитывать различные типы приступов,

имеющихся у пациента и возникающих в рамках определенной формы эпилепсии [43].

Карбамазепин может вызвать появление фокальных (парциальных) моторных приступов при лобной эпилепсии с феноменом вторичной билатеральной синхронизации (наиболее велика опасность учащение приступов, если очаг эпилептической активности располагается на медиальной поверхности лобной доли). В этих случаях карбамазепин следует применять с осторожностью [19].

Среди бензодиазепинов клоназепам в редких случаях может усиливать миоклонические и тонические приступы (особенно при синдроме Леннокса–Гасто). Учащение приступов при приеме леветирацетама наблюдается у 10–15% пациентов.

В случае подозрения на ПЭП-индуцированную аггравацию эпилептических приступов необходимо снизить дозу принимаемого препарата или (при определенной аггравации) отменить его. Если новые эпилептические приступы по характеру первично генерализованные, следует заменить препарат, вызвавший учащение приступов, вальпроатом или использовать последний в качестве дополнительного ПЭП.

НР со стороны органов чувств

Имеются сообщения о крайне редко встречающемся нарушении слуха в процессе длительной терапии вальпроатами в средней терапевтической дозе, в некоторых случаях имеющем обратимый характер. При приеме вигабатрина возможно негативное влияние на зрение в виде стойкого сужения его полей (до 20% пациентов), которое, по мнению некоторых авторов, представляет собой не дозозависимый эффект, а реакцию идиосинкразии, и не прогрессирует при продолжении терапии, хотя этот вопрос является дискутабельным.

Решение о снижении суточной дозы или отмене ПЭП в связи с появлением НР должно основываться на соотношении эффективности препарата и тяжести побочных явлений. Частота выраженных НР, потребовавших отмены ПЭП, при приеме фенобарбитала достигает 20–25%, что чаще, чем при лечении фенитоином (до 10%), карбамазепином (до 4–11%) и вальпроатами (до 5%) [5]. Безусловным показанием к отмене ПЭП, независимо от эффективности терапии, является развитие таких серьезных осложнений, как идиосинкразия, тяжелые поражения печени и поджелудочной железы, когнитивные расстройства, выраженные нарушения поведения, аггравация кластерных эпилептических приступов и эпилептического статуса. При появлении обратимых НР типа алопеции, ожирения, дисменореи, транзиторных желудочно-кишечных расстройств, нарушений аппетита при высокой терапевтической эффективности ПЭП их применение может быть продолжено, но проведена коррекция дозы с учетом результатов терапевтического лекарственного мониторинга и фармакогенетического профиля («паспорта») пациента.

Резкая отмена ПЭП в случае его эффективности недопустима, так как может привести к резкому учащению эпилептических приступов. Для двух групп

препаратов — бензодиазепиновых производных и барбитуратов — наиболее характерно развитие лекарственной зависимости, поэтому отмена препарата должна быть очень длительной (в течение нескольких месяцев или лет) и осторожной. Однако даже в этом случае возможно развитие синдрома отмены, который может включать раздражительность, нарушение сна, увеличение частоты эпилептических приступов вплоть до развития эпилептического статуса, поведенческие нарушения [52].

5. ПЛАН УПРАВЛЕНИЯ РИСКАМИ ПРИМЕНЕНИЯ ПРОТИВОЭПИЛЕПТИЧЕСКИХ ПРЕПАРАТОВ

План управления рисками — подробное описание мероприятий по фармаконадзору, направленных на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с лекарственными препаратами, включая оценку эффективности данных мероприятий [28].

5.1. Мероприятия, направленные на выявление нежелательных реакций противоэпилептических препаратов

Наличие НР на фоне терапии ПЭП лечащий врач может выявить во время опроса и осмотра пациента, задавая наводящие и уточняющие вопросы в зависимости от наименования принимаемого ПЭП. С целью оптимизации системы сбора информации рекомендовано проводить анкетирование пациентов во время приема врачом-специалистом [47] (табл. 7), так как пациенты не всегда самостоятельно сообщают об НР.

Анкетирование проводится для оценки развития НР в течение последних четырех недель приема ПЭП. Ответы должны быть оценены от 1 до 4 баллов, в соответствии со следующей шкалой: 1 — отсутствует, 2 — редко, 3 — иногда, 4 — часто/всегда.

В случае выявления НР, оцененных на 3–4 балла, обсуждается вопрос о возможности продолжения терапии, индивидуально принимается решение о переводе пациента на другой ПЭП.

Для выявления НР со стороны различных органов и систем необходим регулярный мониторинг лабораторных показателей и функциональных исследований (табл. 8) [10].

Таблица 7

Анкета для выявления нежелательных реакций противоэпилептических препаратов [48]

№	Нежелательная побочная реакция	Оценка выраженности НР в баллах
1	Эмоциональная лабильность	
2	Усталость	
3	Психомоторное возбуждение	

№	Нежелательная побочная реакция	Оценка выраженности НР в баллах
4	Беспокойство	
5	Агрессивность	
6	Головная боль	
7	Выпадение волос	
8	Высыпания на коже	
9	Двоение, «размытое зрение»	
10	Диспепсия	
11	Увеличение языка	
12	Тремор рук	
13	Увеличение массы тела	
14	Головокружение	
15	Нарушения памяти	
16	Сонливость, заторможенность	
17	Нарушения сна	
18	Потеря концентрации внимания	
19	Другое (указать)	

Таблица 8

Рекомендуемые исследования для мониторинга нежелательных реакций противоэпилептических препаратов [10, с коррекцией авторов]

Базовые исследования (в начале терапии, затем каждые 6 мес.)
Развернутый анализ крови с подсчетом тромбоцитов, протромбиновое время, тромбопластиновое время Глюкоза, мочевина, креатинин сыворотки крови Калий, натрий, кальций (свободный и ионизированный), фосфор, магний, ураты, сывороточное железо Билирубин, щелочная фосфатаза, АлТ, АсТ, общий белок, альбумин, глобулин, холестерин Общий анализ мочи, биохимический анализ мочи на кристаллообразующую функцию УЗИ печени, поджелудочной железы, почек
Дополнительные лабораторные исследования (в начале терапии, затем 1 раз в год, по показаниям — чаще)
Анализ крови: фолиевая кислота, цианокобаламин, гомоцистеин Терапевтический лекарственный мониторинг: уровень ПЭП в крови Холтеровское мониторирование ЭКГ (пациентам, принимающим карбамазепин, окскарбазепин, топирамат, зонисамид, леветирацетам) Консультация окулиста (пациентам, принимающим вигабатрин, топирамат) УЗИ мочевыводящих путей (пациентам, принимающим топирамат, зонисамид) Консультация клинического фармаколога/фармакогенетика (пациентам с кумуляцией ПЭП и/или НР на среднетерапевтических и субтерапевтических дозах ПЭП)

5.2. Мероприятия, направленные на предотвращение или минимизацию рисков развития нежелательных реакций противоэпилептических препаратов

Для подбора эффективных и безопасных доз ПЭП в клинической практике рекомендуется проведение мониторинга концентраций ПЭП в плазме крови — терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) [5].

Более 30 лет ТЛМ применяется для контроля за эффективностью и безопасностью антиконвульсантов: первоначально руководства по применению ТЛМ были разработаны в отдельных странах, а в 2008 г. Международной лигой по эпилепсии были приняты международные практические рекомендации. В них уровень доказанности для ТЛМ антиконвульсантов был определен как «2 — рекомендуется при назначении ПЭП» [18].

В результате широкого внедрения ТЛМ в клиническую практику возникла концепция «терапевтического коридора» (или референсного значения концентрации) — это диапазон эффективных концентраций лекарственного вещества в крови, которые необходимо создать и поддерживать для обеспечения достижения желаемого терапевтического действия [1]. Появление возможности измерять концентрацию препаратов в крови позволило по-новому подойти к решению вопросов лекарственного лечения больных эпилепсией отдельными ПЭП, изучить причины отсутствия их терапевтической эффективности и проявления побочного действия.

Показания к проведению ТЛМ антиконвульсантов [5]

- Начало лечения по достижении равновесной концентрации ПЭП (первые 72–96 часов).
- 1 раз в год для взрослых (1 раз в 6 месяцев для детей) с хорошей эффективностью ПЭП и комплаентностью в отсутствие модификации фармакотерапии (изменений дозового режима, замены на другие лекарственные формы или препараты-генерики, добавления других препаратов).
- 1 раз в 3 месяца при модификации фармакотерапии, подозрения на лекарственные взаимодействия и изменения фармакокинетики препаратов (при заболеваниях печени или ЖКТ, беременности и пр.).
- Недостаточная эффективность или изменение эффективности на фоне применения адекватных терапевтических дозировок ПЭП.
- Подозрение на интоксикацию или нежелательные лекарственные реакции ПЭП.
- Подозрение в некомплаентности пациентов к приему ПЭП.

Литературные данные и результаты собственных исследований свидетельствуют, что у пациентов, страдающих эпилепсией, при приеме, например, препаратов группы вальпроевой кислоты в среднетерапевтических дозах в 1/3 случаев развитие НР происходит на фоне токсических и субтоксических концентраций ПЭП в крови. Снижение суточной дозы ПЭП под контролем ТЛМ (до достижения

«терапевтического коридора» в плазме крови) обеспечивает сохранение эффективности терапии и повышение ее безопасности.

В клинической практике широко применяется лабораторное определение концентрации в крови вальпроевой кислоты, карбамазепина, ламотриджина, леветирацетама, фенобарбитала (табл. 9) [10].

Таблица 9

Величина референсных значений уровня некоторых ПЭП в крови (мкг/мл)* [10]

КМЗ	ФБ	ФТ	ПРМ	ВК	ЭТС	КМЗ
4–12	10–40	10–20	4–13	50–100	40–100	0,02–0,08
ЛТД	**ЛЕВ**	**ОКС**	**ТПМ**	**ВГБ**	**КЛБ**	
1–15	6–20	13–28	2–25	1–36	0,06–0,85	

*Информация, касающаяся референсных значений показателей, может несколько отличаться в зависимости от лаборатории.

На уровень ПЭП в крови может влиять не только фармакокинетика (высвобождение лекарства, абсорбция, распределение, метаболизм, экскреция) препарата, но и индивидуальные генетически-детерминированные особенности метаболизма человека. Изучение причин развития токсических концентраций ПЭП и развития НР на фоне приема терапевтических доз выявило один из основных факторов — замедление метаболизма ПЭП в печени. В большинстве случаев (более 75%) это вызвано наличием гетерозиготного носительства полиморфизмов генов *CYP2C9*, *CYP1A2*, *CYP2E 1*, *CYP2D6*, определяющих скорость биотрансформации ПЭП в печени [11, 33].

Учитывая довольно высокую частоту встречаемости «медленных метаболизаторов» среди населения Красноярского края — 12–18% (в зависимости от генотипа *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3*) [33], для предотвращения или минимизации риска развития НР целесообразно всем пациентам, принимающим ПЭП, проводить фармакогенетическое тестирование. В случае выявления генотипов «медленных метаболизаторов» рекомендовано стартовую дозу ПЭП снижать на 25–50%, увеличение дозы проводить под контролем клинической картины, ТЛМ и степени выраженности НР.

Так, например, разработан алгоритм стартовой терапии эпилепсии препаратами вальпроевой кислоты в зависимости от носительства полиморфных аллельных вариантов гена *CYP2C9* изофермента 2С9 цитохрома Р450 печени (рис. 3) [11].

Таким образом, ТЛМ и фармакогенетическое тестирование в настоящее время являются реальным инструментом для персонализированной фармакотерапии ПЭП с целью предотвращения и минимизации рисков развития НР.

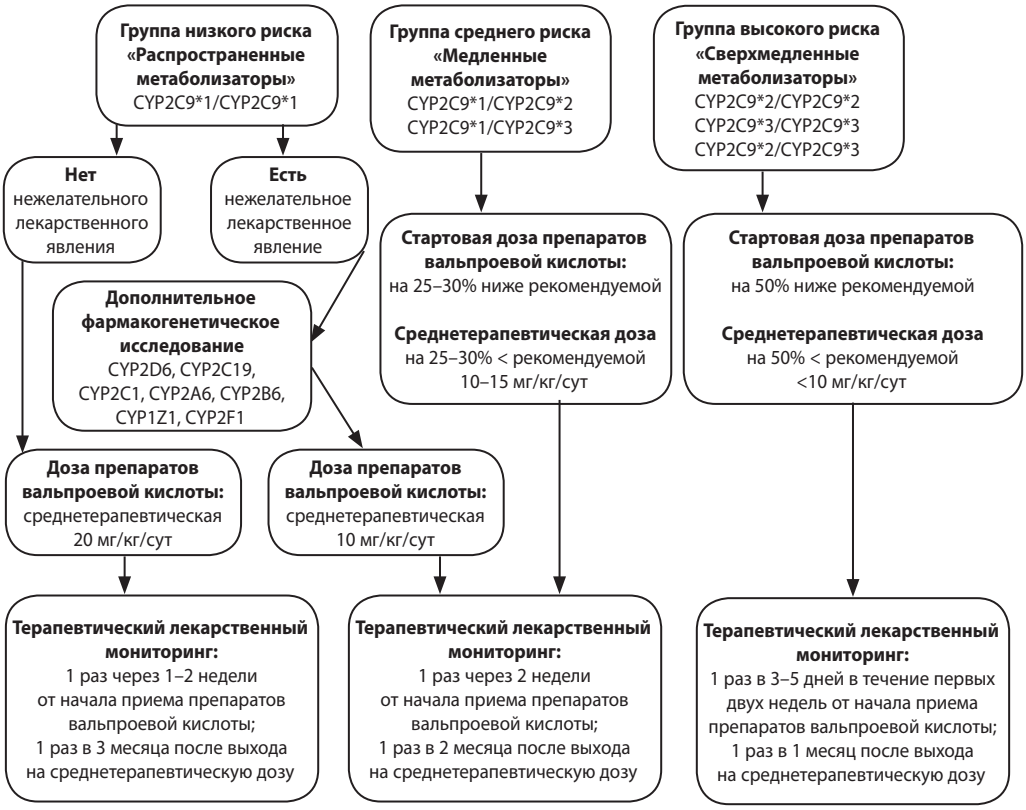


Рис. 3. Алгоритм стартовой терапии эпилепсии препаратами вальпроевой кислоты в зависимости от носительства полиморфных аллельных вариантов гена CYP2C9 изофермента 2C9 цитохрома P450 печени

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Принимая во внимание вышеизложенное, необходимо обеспечить своевременное выявление и регистрацию нежелательных реакций на лекарственные препараты у больных эпилепсией и эпилептическими синдромами в соответствии с требованиями современной нормативной базы. Перечисленные мероприятия, направленные на выявление, оценку и предотвращение или минимизацию рисков, связанных с приемом противоэпилептических лекарственных препаратов позволят обеспечить унифицированный подход и преемственность между врачами общей врачебной практики, неврологами, психиатрами, эпилептологами, клиническими фармакологами.

Список литературы

1. *Андреева О. В.* Применение терапевтического лекарственного мониторинга финлепсина в крови в клинической практике // Клинич. фармакокинетика. — 2005. — № 1. — С. 29–33.
2. *Астахова А. В., Лепахин В. К.* Фармакоэкономические аспекты побочных эффектов и осложнений лекарственной терапии // Заместитель главного врача. — 2009. — № 7. — С. 7–13.
3. *Астахова А. В., Ушкалова Е. А.* Побочные реакции, вызываемые противосудорожными средствами у детей // Безопасность лекарств. — 1997. — № 2. — С. 5–12.
4. *Белоусов Д. Ю.* Побочные эффекты противоэпилептических препаратов второго поколения // Качествен. клинич. практика. — 2008. — № 2. — С. 79–81.
5. *Белоусов Ю. Б., Леонова М. В., Штейнберг Л. Л., Тищенкова И. Ф., Соколов А. В.* Применение антиконвульсантов с позиции мониторинга концентраций: современные данные // Фарматека. — 2014. — № 7. — С. 98–103.
6. *Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Зырянов С. К., Дмитренко Д. В., Журавлев Д. А., Ноздрачев К. Г., Богданов В. В., Веселова О. Ф., Гусев С. Д.* Применение методологии ATC/DDD для анализа использования противоэпилептических лекарственных средств в Красноярском крае [Электронный ресурс] // Соврем. проблемы науки и образования. — 2016. — № 2. — URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24260.
7. *Бочанова Е. Н., Шнайдер Н. А., Зырянов С. К., Дмитренко Д. В., Шаповалова Е. А., Веселова О. Ф., Шилкина О. С., Журавлев Д. А.* Использование регистра пациентов с эпилепсией и эпилептическими синдромами для анализа побочных эффектов противоэпилептических препаратов [Электронный ресурс] // Соврем. проблемы науки и образования. — 2016. — № 2. — URL: http://www.science-education.ru/article/view?id=24254.
8. *Гусев Е. И., Белоусов Ю. Б., Гехт А. Б.* Лечение эпилепсии: рациональное дозирование антиконвульсантов. — СПб.: Речь, 2000. — 201 с.
9. *Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Говорина Ю. Б., Бочанова Е. Н., Фатеева Е. А., Дедюк Н. А., Мустафаева А. В.* Генетические особенности метаболизма вальпроатов как фактор риска развития нежелательных лекарственных явлений [Электронный ресурс] // Соврем. проблемы науки и образования. — 2015. — № 5. — URL: http://www.science-education.ru/128–22340.
10. *Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Егорова А. Т.* Эпилепсия и беременность: монография. — М.: Медика, 2014. — 142 с.
11. *Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Шаповалова Е. А., Бочанова Е. Н., Говорина Ю. Б.* Фармакогенетические особенности метаболизма препаратов вальпроевой кислоты: учеб. пособие. — Красноярск: Оперативная полиграфия, 2015. — 75 с.
12. Итоги государственного контроля качества ЛС, контроля проведения доклинических исследований ЛС и клинических исследований ЛП, мониторинга безопасности ЛП и медицинских изделий за 2014 год [Электронный ресурс]. — URL: http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2015/4/6/1428320549.08744–1–27554.pdf.
13. Клиническая фармакология / под ред. В. Г. Кукеса, Д. А. Сычева. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2015. — 1024 с.
14. Клиническая фармакология: нац. рук. / под ред. Ю. Б. Белоусова, В. Г. Кукеса, В. К. Лепахина, В. И. Петрова. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 976 с.
15. *Макарова Д. В., Садыкова А. В., Шнайдер Н. А.* Нарушение сердечного ритма на фоне приема антиконвульсантов у больных эпилепсией // Вестн. клинич. больницы № 51. — 2010. — Т. III, № 11. — С. 39–42.

16. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов в вопросах и ответах: брошюра для специалистов здравоохранения [Электронный ресурс]. — URL: http://www.roszdravnadzor.ru/i/upload/images/2014/12/2/1417522012.38688–1–10261.pdf.
17. Мониторинг безопасности лекарственных препаратов на территории Красноярского края: метод. рекомендации / Министерство здравоохранения Красноярского края. — Красноярск, 2011. — 19 с.
18. *Мухин К. Ю., Петрухин А. С., Рыкова Е. А.* Побочные эффекты антиконвульсантов при лечении идиопатической генерализованной эпилепсии // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1997. — № 7. — С. 25–31.
19. Определение степени достоверности причинно-следственной связи «Неблагоприятная побочная реакция — лекарственное средство» (классификация и методы). Методические рекомендации»: Утверждено Росздравнадзором 02.10.2008 г.
20. Эпилептология детского возраста: рук. для врачей / ред. А. С. Петрухин. — М.: Медицина, 2000. — 624 с.
21. О срочном предоставлении сведений о летальных нежелательных реакциях на лекарственные препараты: Письмо Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) от 11.04.2012.
22. По предоставлению сведений о нежелательных реакциях на лекарственные препараты: Письмо Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) № 04И-232/12 от 02.04.2012.
23. О мониторинге безопасности лекарственных препаратов: Письмо Федеральной службы в сфере здравоохранения и социального развития (Росздравнадзор) от 12.11.2014.
24. Об утверждении порядка осуществления мониторинга безопасности лекарственных препаратов для медицинского применения, регистрации побочных действий, серьезных нежелательных реакций, непредвиденных нежелательных реакций при применении лекарственных препаратов для медицинского применения: Приказ МЗ и СР № 757н от 26.08.2010.
25. *Пылаева О. А., Воронкова К. В., Петрухин А. С.* Побочные эффекты и осложнения антиэпилептической терапии [Электронный ресурс] // Фарматека. — 2004. — № 9/10. — URL: http://www.pharmateca.ru/ru/archive/article/5319.
26. *Терскова Н. В., Вахрушев С. Г., Шнайдер Н. А., Симбирцев А. С., Сидоренко Д. Р., Строцкая И. Г.* Коморбидные клинические проявления неврологической патологии при хроническом аденоидите (по материалам Неврологического центра эпилептологии, нейрогенетики и исследований мозга Университетской клиники) // Коморбидные проблемы в оториноларингологии: материалы 7 Межрегион. науч.-практ. конф. оториноларингологов, посвящ. 80-летию ГБОУ ВПО НГМУ 23–24.10.2015. — Новосибирск, 2015. — С. 90–94.
27. *Ушкалова Е. А.* Проблемы безопасности и качества противоэпилептических препаратов // Фарматека. — 2007. — № 7. — С. 79–86.
28. Об обращении лекарственных средств (ред. от 29.12.2015): Федеральный закон № 61-ФЗ от 12.04.2010.
29. *Хачатрян С. Г., Манвелян О. М.* Депрессия при эпилепсии (обзор литературы) [Электронный ресурс] // Медицинский вестник Эребуни. — 2008. — URL: http://www.medpractic.com/rus/article.more.html.
30. *Шнайдер Н. А.* Влияние антиконвульсантов на костную ткань [Электронный ресурс] // Междунар. неврол. журн. — 2006. — Т. 10, № 6. — URL http://www.mif-ua.com/archive/article_print/2318.
31. *Шнайдер Н. А.* Поражение костной ткани на фоне приема антиконвульсантов // Междунар. неврол. журн. — 2006. — № 5. — С. 1–5.

32. *Шнайдер Н. А., Демко И. В., Алексеева О. В., Петрова М. М., Кантимирова Е. А., Строцкая И. Г., Дюжаков С. К.* Фенотипические и генотипические факторы риска синдрома обструктивного апноэ/гипопноэ сна // Проблемы женского здоровья. — 2015. — Т. 10, № 2. — С. 55–64.
33. *Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Говорина Ю. Б., Муравьева А. В., Котловский Ю. В., Бочанова Е. Н., Фатеева Е. А., Дедюк Н. А., Мустафаева А. В.* Влияние полиморфизмов гена CYP2C9 на уровень вальпроевой кислоты в крови у женщин репродуктивного возраста с эпилепсией // Фармакогенетика и фармакогеномика. — 2015. — № 2. — С. 19–23.
34. *Шнайдер Н. А., Садыкова А. В.* Актуальность холтеровского мониторирования электрокардиограммы у больных, страдающих эпилепсией // Функциональная диагностика. — 2012. — № 1. — С. 71.
35. *Шнайдер Н. А., Садыкова А. В.* Кардиоваскулярные осложнения на фоне приема антиконвульсантов // Материалы XIII Конгресса Российского общества холтеровского мониторирования и неинвазивной электрофизиологии. — Калининград, 2012. — С. 70–72.
36. *Шнайдер Н. А., Садыкова А. В., Никулина С. Ю., Шнайдер В. А.* Синдром внезапной смерти при эпилепсии // Медицина экстремальных ситуаций. — 2011. — № 2. — С. 54–64.
37. Эпилепсии и судорожные синдромы у детей / под ред. П. А. Темина, М. Ю. Никаноровой. — М.: Медицина, 1999. — 656 с.
38. *Brodie M. J., Johnson F. N.* Carbamazepine in the treatment of seizure disorders: efficacy, pharmacokinetics and adverse event profile // Rev. Contemp. Pharmacother. — 1997. — N 8. — P. 87–122.
39. *Demir E., Aysun S.* Weight gain associated with valproate in childhood // Pediatr. Neurol. — 2000. — Vol. 22. — P. 361–364.
40. *Devinsky O., Vuong A., Hammer A., Barrett P. S.* Stable weight during lamotrigine therapy: a review of 32 studies // Neurology. — 2000. — Vol. 54. — P. 973–975.
41. *Echaniz-Laguna A., Thiriaux A., Ruolt-Olivesi I., Marescaux C., Hirsch E.* Lupus anticoagulant induced by the combination of valproate and lamotrigine // Epilepsia. — 1999. — N 40. — P. 1661–1663.
42. *Ferrari M., Barabas G., Matthews W. S.* Psychologic and behavioral disturbance among epileptic children treated with barbiturate anticonvulsants // Am. J. Psychiatr. — 1983. — N 140. — P. 112–113.
43. *Genton P.* When antiepileptic drugs aggravate epilepsy // Brain Dev. — 2000. — Vol. 22. — P. 75–80.
44. *Genton P., Bauer J., Duncan S., Taylor A. E., Balen A. H., Eberle A., Pedersen B., Salas-Puig X., Sauer M. V.* On the association Between Valproat and Polycystic Ovary Syndrome // Epilepsia. — 2001. — Vol. 42. — P. 295–304.
45. *Harbord M. G.* Significant anticonvulsant side-effects in children and adolescents // J. Clin. Neurosci. — 2000. — № 7. — P. 213–216.
46. *Levinsohn P. M.* Safety and tolerability of topiramate in children // J. Child. Neurol. — 2000. — № 15. — P. 22–26.
47. *Mei P. A., Montenegro M. A., Guerreiro M. M., Guerreiro C. A. M.* Pharmacovigilance in epileptic patients using antiepileptic drugs // Arq. Neuro-Psiquiatr. — 2006. — Vol. 64, N 2a. — P. 198–201.
48. *Morales-Diaz M., Pinilla-Roa E., Ruiz I.* Suspected carbamazepine induced hepatotoxicity // Pharmacotherapy. — 1999. — Vol. 19. — P. 252–255.
49. *Moss D. M., Rudis M., Henderson S. O.* Cross sensitivity and the anticonvulsant hypersensitivity syndrome // J. Emerg. Med. — 1999. — Vol. 17. — P. 503–506.

50. *Naranjo C. A., Busto U., Sellers E. M., Sandor P., Ruiz I., Roberts E. A., Janecek E., Domecq C., Greenblatt D. J.* A method for estimating the probability of adverse drug reactions // Clin. Pharmacol. Ther. — 1981. — Vol. 30, N 2. — P. 239–245.
51. *Novak G. P., Maytal J., Alshansky A., Eviatar L., Sy Kho R., Siddique Q.* Risk of excessive weight gain in epileptic children treated with valproate // J. Child Neurol. — 1999. — N 14. — P. 490–495.
52. *Poindexter A. R., Kolstoe P. D.* Effects of barbiturate withdrawal on behavior. Results from a barbiturate discontinuation program // Habilitative Mental Healthcare Newsletter. — 1992. — N 11. — P. 63–70.
53. *Rawlins M. D., Thomas S. H.L.* Mechanisms of adverse drug reactions // Davies's Textbook of Adverse Drug Reactions. — London: Chapman & Hall Medical, 1998. — P. 40–64.
54. *Sachdeo R. C., Reife R. A., Lim P., Pledger G.* Topiramate monotherapy for partial onset seizures // Epilepsia. — 1997. — Vol. 38. — P. 294–300.
55. *Shnayder N. A., Dmitrenko D. V., Veselova O. F., Bochanova E. N.* Role of pharmacogenetics in prevention of valproate-induced adverse drug reactions from central neurous system // International Congress on Neuroscince / ed. by A. B. Salmina, M. M. Petrova, E. A. Pozhilenkova. — Krasnoyarsk, 2014. — P. 91.
56. *Shorvon S., Stefan H.* Overview of the Safety of newer antiepileptic drugs // Epilepsia. — 1997. — Vol. 38, Suppl. 1. — P. 45–51.
57. *Sotero de Menezes M. A., Rho J. M., Murphy P., Cheyette S.* Lamotrigine-induced tic disorder: report of five pediatric cases // Epilepsia. — 2000. — N 41. — P. 862–867.
58. *Tassinarri C., Michelucci R., Chauvel P., Chodkiewicz J., Shorvon S., Henriksen O., Dam M., Reife R., Pledger G., Karim R.* Double-blind placebo-controlled trial of topiramate (600 mg daily) for the treatment of refractory partial epilepsy // Epilepsia. — 1996. — Vol. 37. — P. 763–768.
59. *Trimble M. R., Cull C. A.* Antiepileptic drugs, cognitive function, and behavior in children // Cleve Clin. J. Med. — 1989. — Vol. 56, Suppl. (Pt. 1). — P. 140–146.
60. *Verrotti A., Greco R., Matera V., Altobelli E., Morgese G., Chiarelli F.* Platelet count and function in children receiving sodium valproate // Pediatr. Neurol. — 1999. — Vol. 21. — P. 611–614.
61. *Wallace S. J.* A comparative review of the adverse effects of anticonvulsants in children with epilepsy // Drug Saf. — 1996. — Vol. 15. — N 6. — P. 378–393.
62. *Wolf P.* Acute behavioral symptomatology at disappearance of epileptiform EEG abnormality. Paradoxical or "forced" normalization // Adv. Neurol. — 1991. — Vol. 55. — P. 127–142.

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

ФЕДЕРАЛЬНАЯ СЛУЖБА ПО НАДЗОРУ
В СФЕРЕ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

Рекомендуемый образец. Обновление 14.04.17 г.

ИЗВЕЩЕНИЕ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНОЙ РЕАКЦИИ ИЛИ ОТСУТСТВИИ ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ЭФФЕКТА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

☐ Первичное ☐ Дополнительная информация к сообщению № _____ от_____

Данные пациента

Инициалы пациента (код пациента)*_____ Пол ☐ М ☐ Ж Вес_____ кг

Возраст_____ Беременность ☐, срок _____ недель

Аллергия ☐ Нет ☐ Есть, на _____

Лечение ☐ амбулаторное ☐ стационарное ☐ самолечение

Лекарственные средства, предположительно вызвавшие НР

	Наименование ЛС (торговое)*	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	Показание
1							
2							
3							

Нежелательная реакция

Описание реакции* (укажите все детали, включая данные лабораторных исследований)

Дата разрешения НР _____

Дата начала НР_____

Критерии серьезности НР:

☐ Смерть
☐ Угроза жизни
☐ Госпитализация или ее продление
☐ Инвалидность
☐ Врожденные аномалии
☐ Клинически значимое событие
☐ Не применимо

Предпринятые меры

☐ Без лечения ☐ Отмена подозреваемого ЛС ☐ Снижение дозы ЛС
☐ Немедикаментозная терапия (в т. ч. хирургическое вмешательство)
☐ Лекарственная терапия _____

Исход

☐ Выздоровление без последствий ☐ Улучшение состояния ☐ Состояние без изменений
☐ Выздоровление с последствиями (указать) _____
☐ Смерть ☐ Неизвестно ☐ Не применимо

Сопровождалась ли отмена ЛС исчезновением НР? ☐ Нет ☐ Да ☐ ЛС не отменялось ☐ Не применимо

Назначалось ли лекарство повторно? ☐ Нет ☐ Да Результат_____ ☐ Не применимо

Другие лекарственные средства, принимаемые в течение последних 3 месяцев, включая ЛС принимаемые пациентом самостоятельно (по собственному желанию)

	Наименование ЛС (торговое)	Производитель	Номер серии	Доза, путь введения	Дата начала терапии	Дата окончания терапии	По-каза-ние
1							
2							
3							
4							
5							

Данные сообщающего лица

☐ Врач ☐ Другой специалист системы здравоохранения ☐ Пациент ☐ Иной

Контактный телефон/e-mail:* _____

Ф.И.О. _____

Должность и место работы _____

Дата сообщения_____

* Поле обязательно к заполнению

Сообщение может быть отправлено:

- e-mail: pharm@roszdravnadzor.ru,
- факс: +7 (495) 698–15–73,
- он-лайн на сайте npr.roszdravnadzor.ru
- почтовый адрес: 109074, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Приложение 2

Синонимы лекарственных средств

МНН	Торговые наименования
Бензобарбитал	Бензонал
Вальпроевая кислота	Депакин Хроно, Депакин Энтерик, Конвулекс, Конвульсофин, Вальпарин ХР
Вигабатрин	Сабрил
Габапентин	Нейронтин, Габапентин, Габагамма, Конвалис, Тебантин
Зонисамид	Зонегран
Карбамазепин	Финлепсин, Финлепсин ретард, Тегретол ЦР, Карбалепсин ретард, Карбамазепин
Клобазам	Фризиум
Лакосамид	Вимпат
Ламотриджин	Сейзар, Ламиктал, Ламитор, Ламолеп, Ламотриджин
Леветирацетам	Кеппра, Леветинол, Комвирон, Эпитерра
Лоразепам	Апо-лоразепам, Лоран, Лорафен, Мерлит
Натрия бромид	Натрия бромид
Окскарбазепин	Трилептал, Окскарбазепин, Апидан
Перампанел	Файкомпа
Прегабалин	Лирика, Альгерика
Примидон	Примидон, Месолин, Гексамидин
Руфинамид	Иновелон
Тиагабин	Габитрин
Топирамат	Топамакс, Тореал, Топсавер, Топалепсин, Топиромат
Фелбамат	Талокса
Фенитоин	Дифенин
Фенобарбитал	Фенбарбитал
Этосуксимид	Суксилеп

Приложение 3

Нежелательные побочные реакции противоэпилептических препаратов
(в соответствии с инструкцией по применению)

МНН	НР
Вальпроевая кислота и ее соли	Со стороны ЦНС: возможно дрожание кистей или рук; редко — изменения поведения, настроения или психического состояния, диплопия, нистагм, пятна перед глазами, нарушения координации движений, головокружение, сонливость, головная боль, необычное возбуждение, двигательное беспокойство или раздражительность. Со стороны пищеварительной системы: возможны слабые спазмы в животе или в области желудка, потеря аппетита, диарея, нарушения пищеварения, тошнота, рвота; редко — запоры, панкреатит. Со стороны системы свертывания крови: тромбоцитопения, удлинение времени кровотечения. Со стороны обмена веществ: необычное уменьшение или увеличение массы тела. Со стороны гинекологического статуса: нарушения менструального цикла. Дерматологические реакции: алопеция. Аллергические реакции: кожная сыпь
Габапентин	Организм в целом: боль в спине, утомление, лихорадка, головная боль, вирусная инфекция, периферические отеки, увеличение массы тела, астения, общее недомогание, отек лица. Сердечно-сосудистая система: симптомы вазодилатации или гипертензия. Пищеварительный тракт: запор, заболевания зубов, диарея, диспепсия, увеличение аппетита, сухость во рту или глотке, тошнота и/или рвота, боль в животе, метеоризм, анорексия, гингивит. Система крови, лимфатическая система: лейкопения, пурпура (чаще всего ее описывали как кровоподтеки, возникавшие при физической травме). Костно-мышечная система: переломы, миалгии, артралгии. Нервная система: амнезия, атаксия, спутанность сознания, нарушение координации, депрессия, дизартрия, эмоциональная лабильность, бессонница, нервозность, нистагм, сонливость, нарушение мышления, тремор, подергивание мышц, головокружение, гиперкинезы; усиление, ослабление или отсутствие рефлексов, парестезии, беспокойство, враждебность. Дыхательная система: кашель, фарингит, ринит, пневмония. Кожа и подкожные ткани: ссадины, акне, зуд кожи, кожная сыпь. Органы чувств: амблиопия, диплопия, нарушение зрения. Мочеполовая система: инфекция мочевых путей, импотенция
Зонисамид	К серьезным побочным реакциям со стороны иммунной системы относятся появление кожной сыпи и других аллергических реакций, а также развитие выраженных гематологических нарушений, в т. ч. апластической анемии, в очень редких случаях приводящей к летальному исходу. Наиболее частыми нежелательными реакциями были сонливость, головокружение и анорексия. Наиболее частыми нежелательными реакциями в рандомизированном контролируемом исследовании монотерапии зонисамидом в сравнении с карбамазепином пролонгированного высвобождения в группе пациентов, получавших зонисамид, были снижение уровня бикарбонатов, потеря аппетита и снижение массы тела. Частота значительного снижения уровня

МНН	НР
	бикарбонатов в сыворотке (снижение до уровня менее 17 мЭкв/л и более 5 мЭкв/л) составляла 3,8%. Частота значительного снижения массы тела на 20% и более составляла 0,7%
Карбамазепин	Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, атаксия, сонливость, чувство усталости, головная боль, диплопия, нарушения аккомодации, тремор, мышечная дистония, тики, нистагм, орофациальная дискинезия, глазодвигательные нарушения, дизартрия, хореоатетоидные расстройства, периферическая нейропатия, парестезии, парез, нарушения вкуса, злокачественный нейролептический синдром. Нарушения со стороны психики: галлюцинации (зрительные или слуховые), депрессия, анорексия, беспокойство, агрессивное поведение, ажитация, дезориентация, усиление психоза. Со стороны кожи и ее придатков: аллергический дерматит, крапивница, эксфолиативный дерматит, эритродермия, системная красная волчанка, зуд, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, реакции фотосенсибилизации, мультиформная и узловатая эритема, нарушения пигментации кожи, пурпура, акне, потливость, выпадение волос. Сообщалось о редких случаях гирсутизма, однако причинная взаимосвязь этого осложнения с приемом препарата остается неясной. Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения, эозинофилия, лейкоцитоз, лимфоаденопатия, дефицит фолиевой кислоты, агранулоцитоз, апластическая анемия, панцитопения, анемия, истинная эритроцитарная аплазия, мегалобластная анемия, вариегатная порфирия, поздняя кожная порфирия, острая перемежающаяся порфирия, ретикулоцитоз, гемолитическая анемия. Со стороны гепатобилиарной системы: повышение показателей ГГТ, ЩФ, трансаминаз; гепатит (холестатического, паренхиматозного (гепатоцеллюлярного) или смешанного типа), желтуха, гранулематозный гепатит, печеночная недостаточность. Со стороны ЖКТ: тошнота, рвота, сухость во рту, диарея, запор, боли в животе, глоссит, стоматит, панкреатит. Реакции повышенной чувствительности: мультиорганная гиперчувствительность замедленного типа с лихорадкой, кожными высыпаниями, васкулитом, лимфоаденопатией, артралгией, лейкопенией, эозинофилией, гепатоспленомегалией и измененными показателями функции печени (указанные проявления встречаются в различных комбинациях). Могут вовлекаться и другие органы (легкие, почки, поджелудочная железа, миокард, толстая кишка). Асептический менингит с миоклонусом и эозинофилией; анафилактическая реакция, ангионевротический отек. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нарушения внутрисердечной проводимости; снижение или повышение АД, брадикардия, аритмия, AV-блокада с обмороками, коллапс, застойная сердечная недостаточность, ухудшение течения ИБС, тромбофлебит, тромбоэмболия. Со стороны эндокринной системы и обмена веществ: отеки, задержка жидкости, увеличение массы тела, гипонатриемия и снижение осмолярности плазмы вследствие эффекта, сходного с действием антидиуретического гормона, что в редких случаях приводит к водной интоксикации (гипонатриемии разведения), сопровождающейся летаргией, рвотой, головной болью, дезориентацией и неврологическими нарушениями; повышение уровня пролактина,

МНН	НР
Карбамазепин (*продолжение*)	сопровождающееся или не сопровождающееся галактореей, гинекомастией; снижение концентрации трийодтиронина и тироксина, повышение концентрации тиреотропного гормона, что обычно не сопровождается клиническими проявлениями; нарушения метаболизма костной ткани (снижение концентрации кальция и 25-гидроксиколекальциферола в плазме крови), что приводит к остеомаляции; повышение концентрации холестерина, включая холестерин липопротеидов высокой плотности и триглицеридов. Со стороны мочеполовой системы: интерстициальный нефрит, почечная недостаточность, альбуминурия, гематурия, олигурия, азотемия, учащенное мочеиспускание, задержка мочи, расстройства половой функции, нарушения сперматогенеза. Со стороны органов чувств: нарушения вкусовых ощущений, помутнение хрусталика, повышение внутриглазного давления, конъюнктивит; расстройства слуха. Со стороны скелетно-мышечной системы: артралгии, мышечные боли, мышечная слабость, судороги. Со стороны дыхательной системы: реакции гиперчувствительности, характеризующиеся лихорадкой, одышкой, пневмонитом или пневмонией. Изменение результатов лабораторных исследований: гипогаммаглобулинемия
Лакосамид	Применение лакосамида сопровождается дозозависимым удлинением интервала PR, вследствие чего возможно развитие таких клинических состояний, как AV-блокада, обмороки и брадикардия. Со стороны ЦНС: очень часто — головокружение, головная боль; часто — депрессия, раздражительность, нарушение равновесия, нарушение координации движений, нарушение памяти, нарушение внимания, когнитивные нарушения, гипестезия, сонливость, спутанность сознания, тремор, нистагм, дизартрия. Со стороны органов чувств: очень часто — диплопия; часто — нечеткость зрения, вертиго, шум в ушах. Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота; часто — рвота, запор, метеоризм, диспепсия, сухость во рту. Дерматологические реакции: часто — зуд. Со стороны костно-мышечной системы: часто — мышечные спазмы. Прочие: часто — нарушение походки, астения, утомляемость, падения, повышенный риск получения травм (из-за нарушения координации движений и головокружения)
Ламотриджин	Со стороны ЦНС: головная боль, головокружение, сонливость, нарушения сна, чувство усталости, агрессивность, спутанность сознания. Со стороны пищеварительной системы: тошнота, нарушения функции печени. Со стороны системы кроветворения: лейкопения, тромбоцитопения. Аллергические реакции: кожная сыпь (обычно макуло-папулезная), ангионевротический отек, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз, лимфаденопатия
Леветирацетам	Со стороны ЦНС: очень часто — сонливость, астенический синдром; часто — амнезия, атаксия, судороги, головокружение, головная боль, гиперкинезия, тремор, нарушение равновесия, снижение концентрации внимания, ухудше-

МНН	НР
	ние памяти, возбуждение, депрессия, эмоциональная лабильность, переменчивость настроения, враждебность/агрессивность, бессонница, нервозность, раздражительность, расстройства личности, нарушение мышления; в отдельных случаях — парестезии, поведенческие расстройства, тревожность, беспокойство, спутанность сознания, галлюцинации, раздражительность, психотические расстройства, суицид, попытки суицида и суицидальные намерения. Со стороны органа зрения: часто — диплопия, нарушение аккомодации. Со стороны дыхательной системы: часто — усиление кашля. Со стороны пищеварительной системы: часто — абдоминальная боль, диарея, диспепсия, тошнота, рвота, анорексия, повышение массы тела; в отдельных случаях — панкреатит, печеночная недостаточность, гепатит, изменения функциональных печеночных проб, снижение массы тела. Дерматологические реакции: часто — кожная сыпь, экзема, зуд; в отдельных случаях — алопеция (в ряде случаев восстановление волосяного покрова наблюдалось после отмены препарата), синдром Стивенса–Джонсона, многоформная эритема, токсический эпидермальный некролиз. Со стороны системы кроветворения: в отдельных случаях — лейкопения, нейтропения, панцитопения (в некоторых случаях с угнетением функции костного мозга), тромбоцитопения. Прочие: в отдельных случаях — инфекции, назофарингит, миалгия
Окскарбазепин	Со стороны системы кроветворения: иногда — лейкопения; очень редко — подавление костномозгового кроветворения, агранулоцитоз, апластическая анемия, нейтропения, панцитопения, тромбоцитопения. Со стороны иммунной системы: очень редко — реакции гиперчувствительности, сопровождающиеся лихорадкой и сыпью (в т. ч. и полиорганные нарушения). При развитии реакций повышенной чувствительности возможно поражение кровеносной и лимфатической систем (эозинофилия, тромбоцитопения, лимфаденопатия, спленомегалия), мышц и суставов (миалгия, отеки в области суставов, артралгия), нервной системы (энцефалопатия), почек (протеинурия, интерстициальный нефрит, почечная недостаточность), легких (одышка, отек легких, бронхоспазм, интерстициальное воспаление), отклонение от нормы показателей функции печени, ангионевротический отек, анафилактические реакции. Со стороны обмена веществ: часто — гипонатриемия; очень редко — клинически значимая гипонатриемия (концентрация натрия <125 ммоль/л — как правило, в течение первых 3 мес терапии препаратом; у некоторых пациентов — более чем через 1 год после начала лечения препаратом Трилептал), приводящая к развитию таких проявлений и симптомов, как судорожные приступы, спутанность сознания, снижение уровня сознания, энцефалопатия, нарушения зрения (в т. ч. затуманивание зрения), тошнота, рвота, дефицит фолиевой кислоты; очень редко — гипотиреоидизм. Со стороны ЦНС: очень часто — сонливость, головная боль, головокружение; часто — атаксия, тремор, нистагм, нарушение внимания, амнезия; спутанность сознания, депрессия, апатия, ажитация, эмоциональная лабильность. Со стороны органов чувств: очень часто — диплопия; часто — нарушения зрения, затуманивание зрения, вертиго. Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень редко — аритмии, AV-блокада, артериальная гипертензия

МНН	НР
Окскарбазепин (*продолжение*)	Со стороны пищеварительной системы: очень часто — тошнота, рвота; часто — диарея, запор, боли в животе; иногда — повышение активности ферментов печени, повышение концентрации ЩФ в крови; очень редко — панкреатит и/или повышение уровня липазы и/или амилазы, гепатит. Дерматологические реакции: часто — сыпь, алопеция, акне. Аллергические реакции: иногда — крапивница; очень редко — ангионевротический отек, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз (синдром Лайелла), многоформная эритема. Прочие: очень часто — чувство усталости; часто — астения; очень редко — системная красная волчанка. У детей в возрасте от 1 мес до 4 лет наиболее часто наблюдалась сонливость (у 11% пациентов). С частотой ≥1%–<10% (часто) отмечались атаксия, раздражительность, рвота, летаргия, чувство усталости, нистагм, тремор, снижение аппетита, повышение концентрации мочевой кислоты в крови
Перампанел	Нарушения питания и обмена веществ: часто — снижение аппетита, повышение аппетита. Психические нарушения: часто — агрессия, гнев, беспокойство, спутанность сознания. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто — головокружение, сонливость; часто — атаксия, дизартрия, нарушение равновесия, повышенная раздражительность. Нарушения со стороны органа зрения: часто — диплопия, нечеткость зрения. Нарушения со стороны органов слуха и лабиринтные нарушения: часто — центральное головокружение. Нарушения со стороны ЖКТ: часто — тошнота. Нарушения со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Общие нарушения: часто — нарушение походки, утомляемость. Лабораторные и инструментальные данные: часто — повышение массы тела. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто — падения
Прегабалин	Инфекции и инвазии: нечасто — назофарингит. Со стороны системы кроветворения: редко — нейтропения. Со стороны обмена веществ: часто — повышение аппетита; нечасто — анорексия, гипогликемия. Со стороны психики: часто — эйфория, спутанность сознания, снижение либидо, бессонница, раздражительность дезориентация; нечасто — деперсонализация, аноргазмия, беспокойство, депрессия, ажитация, лабильность настроения, подавленное настроение, трудности в подборе слов, галлюцинации, необычные сновидения, повышение либидо, панические атаки, апатия, усиление бессонницы; редко — расторможенность, приподнятое настроение. Со стороны нервной системы: очень часто — головокружение, сонливость; часто — атаксия, нарушение внимания, нарушение координации, ухудшение памяти, тремор, дизартрия, парестезия, нарушение равновесия, амнезия, седация, летаргия; нечасто — когнитивные расстройства, гипестезия, нистагм, нарушение речи, миоклонические судороги, гипорефлексия, дискинезия, психомоторное возбуждение, постуральное головокружение, гиперестезия, потеря вкусовых ощущений, ощущение жжения на слизистых оболочках и коже, интенционный тремор, ступор, обморок; редко — гипокинезия, паросмия,

МНН	НР
	дисграфия; частота неизвестна — головная боль, потеря сознания, когнитивные нарушения, судороги. Со стороны органа зрения: часто — нечеткость зрения, диплопия; нечасто — сужение полей зрения, снижение остроты зрения, боль в глазах, астенопия, сухость в глазах, отечность глаз, повышенное слезотечение; редко — мелькание «искр» перед глазами, раздражение глаз, мидриаз, осциллопсия (субъективное ощущение колебания рассматриваемых предметов), нарушение восприятия зрительной глубины, утрата периферического зрения, косоглазие, усиление яркости зрительного восприятия; частота неизвестна — кератит, потеря зрения. Со стороны органа слуха и равновесия: часто — вертиго; нечасто — гиперакузия. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — тахикардия, AV-блокада I степени, «приливы», снижение АД, похолодание конечностей, повышение АД, гиперемия кожи; редко — синусовая тахикардия, синусовая аритмия, синусовая брадикардия; частота неизвестна — хроническая сердечная недостаточность, удлинение интервала QT. Со стороны дыхательной системы: нечасто — одышка, кашель, сухость слизистой оболочки носа; редко — заложенность носа, кровотечение из носа, ринит, храп, чувство «стеснения» в глотке; частота неизвестна — отек легких. Со стороны пищеварительной системы: часто — сухость во рту, запор, рвота, метеоризм, вздутие живота; нечасто — повышенное слюноотделение, гастроэзофагеальный рефлюкс, гипестезия слизистой оболочки полости рта; редко — асцит, дисфагия, панкреатит; частота неизвестна — редкие случаи отека языка, тошнота, диарея. Со стороны кожи и подкожно-жировой клетчатки: нечасто — потливость, папулезная сыпь; редко — холодный пот, крапивница; частота неизвестна — редкие случаи отека лица, зуд, синдром Стивенса–Джонсона. Со стороны костно-мышечной системы: нечасто — подергивания мышц, припухлость суставов, мышечные спазмы, миалгия, артралгия, боль в спине, боль в конечностях, скованность мышц; редко — спазм шейных мышц, боль в шее, рабдомиолиз. Со стороны почек и мочевыводящих путей: нечасто — дизурия, недержание мочи; редко — олигурия, почечная недостаточность; частота неизвестна — задержка мочи. Со стороны иммунной системы: частота неизвестна — ангионевротический отек, аллергические реакции, гиперчувствительность. Со стороны половой системы: часто — эректильная дисфункция; нечасто — задержка эякуляции, сексуальная дисфункция; редко — аменорея, боль в грудных железах, выделения из молочных желез, дисменорея, увеличение молочных желез в объеме; частота неизвестна — гинекомастия. Прочие: часто — утомляемость, отеки (в т. ч. периферические), чувство «опьянения», нарушение походки; нечасто — астения, падения, жажда, чувство стеснения в груди, генерализованные отеки, озноб, боль, патологические ощущения; редко — гипертермия. Со стороны лабораторных показателей: часто — увеличение массы тела; нечасто — повышение активности АЛТ, АСТ, КФК, снижение числа тромбоцитов; редко — повышение концентрации глюкозы и креатинина крови, снижение содержания калия крови, снижение массы тела, снижение числа лейкоцитов в крови

МНН	НР
Примидон	Сонливость, головокружение, головная боль, апатия, беспокойство, тошнота, рвота, анемия, лейкопения, лимфоцитоз, аллергические реакции. Редко — нистагм, атаксия, «волчаночный» синдром, артралгии, психотические реакции; крайне редко — мегалобластная анемия. При длительном применении — лекарственная зависимость
Руфинамид	Инфекционные и паразитарные заболевания: часто — пневмония, грипп, назофарингит, инфекция уха, синусит, ринит. Со стороны иммунной системы: нечасто — гиперчувствительность. Со стороны обмена веществ и питания: часто — анорексия, расстройство пищевого поведения, снижение аппетита. Нарушения психики: часто — тревога, бессонница. Со стороны нервной системы: очень часто — сонливость, головная боль, головокружение; часто — эпилептический статус, судороги, нарушение координации, нистагм, психомоторная гиперактивность, тремор. Со стороны органа зрения: часто — диплопия, нечеткость зрительного восприятия. Со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто — вертиго. Со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто — носовое кровотечение. Со стороны ЖКТ: очень часто — тошнота, рвота; часто — боль в верхней части живота, запор, диспепсия, диарея. Со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто — повышение активности печеночных ферментов. Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, акне. Со стороны скелетно-мышечной системы и соединительной ткани: часто — боль в спине. Со стороны репродуктивной системы и молочных желез: часто — олигоменорея. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто — утомляемость; часто — нарушение походки. Лабораторные и инструментальные данные: часто — снижение массы тела. Травмы, интоксикации и осложнения манипуляций: часто — травма головы, контузия
Тиагабин	Со стороны нервной системы и органов чувств: утомляемость, нарушения концентрации внимания, астения, головокружение, головная боль, сонливость, раздражительность, депрессия, атаксия, тремор, нистагм. Прочие: тошнота, развитие инфекций
Топирамат	Со стороны нервной системы: очень часто — сонливость, головокружение, парестезии, у детей — апатия, нарушение внимания; часто — нистагм, вялость, нарушение памяти, нарушение концентрации внимания, тремор, амнезия, гипестезия, извращение вкусовых ощущений, нарушение мышления, нарушение речи, когнитивные расстройства, апатия, психомоторные нарушения, седативное действие; нечасто — утрата вкусовой чувствительности, акинезия, потеря обоняния, афазия, апраксия, аура, ощущение жжения (преимущественно на лице и конечностях), мозжечковый синдром, нарушение циркадного ритма сна, нарушение координации движений, сложные парциальные припадки, судороги, постуральное головокружение, усиленное слюноотделение, дизестезия, дисграфия, дискинезия, дисфазия, дистония,

МНН	НР
	ощущение «мурашек» по телу, тонико-клонические припадки по типу grand mal, гиперестезия, гипогевзия, гипокинезия, гипосмия, периферическая невропатия, паросмия, предобморочные состояния, повторяющаяся речь, нарушение осязания, ступор, обмороки, отсутствие реакций на стимулы, у детей — психомоторная гиперактивность. Психические нарушения: часто — замедленное мышление, спутанность сознания, депрессия, бессонница, агрессивные реакции, возбуждение, дезориентация, эмоциональная лабильность, эректильная дисфункция, у детей — изменение поведения; нечасто — аноргазмия, сексуальная дисфункция, нарушение полового возбуждения, дисфемия, ранние пробуждения по утрам, эйфорическое настроение, слуховые и зрительные галлюцинации, гипоманиакальные состояния, уменьшение либидо, мании, состояние паники, параноидальные состояния, персеверация мышления, нарушение навыков чтения, беспокойность, нарушения сна, суицидальные идеи или попытки, плаксивость; очень редко — чувство безысходности. Со стороны пищеварительной системы: очень часто — уменьшение аппетита, анорексия; часто — тошнота, диарея; нечасто — боль в животе, запоры, сухость во рту, нарушение чувствительности в ротовой полости, панкреатит, повышение аппетита, гастрит, гастроэзофагеальный рефлюкс, кровоточивость десен, неприятный запах изо рта, метеоризм, глоссодиния, боли в ротовой полости, жажда, диспептические симптомы (дискомфорт в желудке, дискомфорт в эпигастральной области, тяжесть в желудке), у детей — рвота. Со стороны костно-мышечной системы: часто — миалгия, мышечные спазмы, мышечные судороги, мышечные боли в области грудной клетки, артралгия; нечасто — боли в боку, скованность мышц; очень редко — припухлость суставов, дискомфорт в конечностях. Со стороны сердечно-сосудистой системы: нечасто — брадикардия, учащенное сердцебиение, приливы крови, ортостатическая гипотензия, феномен Рейно. Со стороны органа зрения: часто — диплопия, нарушение зрения, сухость глаз; нечасто — нарушение аккомодации, амблиопия, блефароспазм, преходящая слепота, односторонняя слепота, повышенное слезотечение, мидриаз, ночная слепота, фотопсия, пресбиопия, скотома (в т. ч. мерцательная), уменьшение остроты зрения; очень редко — закрытоугольная глаукома, непроизвольные движения глазных яблок, отек век, миопия, конъюнктивальный отек, макулопатия. Со стороны органа слуха: часто — боль в ушах, звон в ушах, у детей — вертиго; нечасто — глухота (в т. ч. нейросенсорная и односторонняя), дискомфорт в ушах, нарушение слуха. Со стороны дыхательной системы: часто — затрудненное дыхание, носовое кровотечение; нечасто — хрипота, одышка при физической нагрузке, заложенность носа, гиперсекреция в околоносовых пазухах, у детей — ринорея; очень редко — назофарингит. Со стороны кожи и подкожных тканей: часто — сыпь, алопеция, зуд, уменьшение чувствительности лица; нечасто — отсутствие потоотделения, аллергический дерматит, покраснение кожи, нарушение пигментации кожи, неприятный запах кожи, крапивница; очень редко — многоформная эритема, параорбитальный отек, синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

МНН	НР
Топирамат (*продолжение*)	Со стороны мочевыделительной системы: часто — нефролитиаз, дизурия, поллакиурия; нечасто — обострение мочекаменной болезни, гематурия, недержание мочи, частые позывы к мочеиспусканию, почечная колика, боли в области почек; очень редко — почечноканальцевый ацидоз. Со стороны системы кроветворения: часто — анемия; нечасто — лейкопения, лимфаденопатия, тромбоцитопения, у детей — эозинофилия; очень редко — нейтропения. Со стороны лабораторных показателей: нечасто — уменьшение содержания бикарбонатов в крови (в среднем на 4 ммоль/л), кристаллурия, лейкопения, гипокалиемия (снижение уровня калия в сыворотке крови ниже 3,5 ммоль/л). Общие нарушения: очень часто — усталость, раздражительность, уменьшение массы тела; часто — астения, беспокойство, у детей — повышенная температура; нечасто — отек лица, аллергические реакции, гиперхлоремический ацидоз, повышение аппетита, метаболический ацидоз, полидипсия, похолодание конечностей, утомляемость, слабость, кальциноз; очень редко — генерализованный отек, гриппоподобные заболевания, аллергический отек, увеличение массы тела
Фенитоин	Со стороны ЦНС и периферической нервной системы: возможно — нистагм, атаксия, спутанность сознания, изменения настроения, мышечная слабость, нарушения координации движений, головокружение, нарушения сна, смазанная речь или заикание, дрожание рук, преходящая нервозность; редко — периферическая невропатия. Со стороны пищеварительной системы: возможно — тошнота, рвота, запор, токсический гепатит, повреждения печени. Гиперплазия десен может возникать в течение первых 6 мес терапии и начинается с гингивита, чаще наблюдается у пациентов в возрасте до 23 лет. Со стороны системы кроветворения: редко — тромбоцитопения, лейкопения, гранулоцитопения, агранулоцитоз, панцитопения, мегалобластная анемия. Со стороны эндокринной системы: возможно — гипертрихоз, укрупнение черт лица, включая утолщение губ, расширение кончика носа и выдвижение нижней челюсти. Со стороны обмена веществ: возможно — нарушение усвоения глюкозы вследствие ингибирования высвобождения инсулина, нарушения метаболизма витамина D и развитие гипокальциемии. Со стороны костно-мышечной системы: возможно — контрактура Дюпюитрена; редко — периферическая полиартропатия. При длительном применении, отсутствии адекватной диеты, удовлетворяющей потребность в витамине D, или достаточного солнечного излучения в период лечения могут развиваться остеомаляция, рахит. Аллергические реакции: редко — кожная сыпь, которая может являться продромальным признаком более тяжелых кожных реакций (синдром Стивенса–Джонсона, токсический эпидермальный некролиз), эозинофилия, лихорадка, лекарственная лимфаденопатия. Прочие: редко — болезнь Пейрони
Фенобарбитал	Со стороны нервной системы: астения, головокружение, общая слабость, атаксия, нистагм, парадоксальная реакция (особенно у пожилых и ослабленных больных — возбуждение), галлюцинации, депрессия, «кошмарные» сновидения, нарушения сна, синкопе.

МНН	НР
	Со стороны опорно-двигательного аппарата: при длительном применении — нарушение остеогенеза и развитие рахита Со стороны пищеварительной системы: тошнота, рвота, запор, при длительном применении — нарушение функции печени. Со стороны органов кроветворения: агранулоцитоз, мегалобластная анемия, тромбоцитопения. Со стороны сердечно-сосудистой системы: снижение артериального давления. Аллергические реакции: кожная сыпь, крапивница, отечность век, лица и губ, затрудненное дыхание, редко — эксфолиативный дерматит, злокачественная экссудативная эритема (синдром Стивенса–Джонсона). Прочие: при длительном применении — лекарственная зависимость
Этосуксимид	Со стороны нервной системы и органов чувств: возможны — атаксия, дискинезия, головокружение, сонливость, головная боль, раздражительность, повышенная усталость, снижение концентрации внимания, агрессивность, депрессия, усиление тонико-клонических судорог, галлюцинаторно-параноидные расстройства, паркинсонизм. Со стороны органов ЖКТ: возможны — икота, тошнота, рвота, потеря аппетита, диарея/запор. Со стороны сердечно-сосудистой системы и крови (кроветворение, гемостаз): возможны — лейко-, тромбоцито-, панцитопения, агранулоцитоз, апластическая анемия, эозинофилия. Прочие: возможны — синдром Стивенса–Джонсона, волчаночноподобный синдром, фотофобия, альбуминурия, снижение массы тела

Список сокращений

АДГ — антидиуретический гормон
АКТГ — адренокортикотропный гормон
ВГБ — вигабатрин
ВК — вальпроевая кислота
ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения
ГАМК — гамма-аминомаслянная кислота
ИМТ — индекс массы тела
КЛБ — клобазам
КМЗ — карбамазепин
ЛЕВ — леветирацетам
ЛТД — ламотриджин
МЗ РФ — Министерство здравоохранения Российской Федерации
МКБ — международная классификация болезней
НР — нежелательная лекарственная реакция
НЦ УК — неврологический центр Университетской клиники
ОКС — окскарбазепин
ПРМ — пирампанел
ПЭП — противоэпилептический препарат
СВСЭП — синдром внезапной смерти, ассоциированный с эпилепсией
СМАД — суточный мониторинг артериального давления
ТПМ — топирамат
УЗИ — ультразвуковое исследование
ФБ — фенобарбитал
ФЗ — Федеральный закон
ФТ — фенитоин
ХМ ЭКГ — холтеровский мониторинг электрокардиограммы
ЦНС — центральная нервная система
ЭТС — этосуксимид
ЭЭГ — электроэнцефалография

ПОЗДНИЕ ДВИГАТЕЛЬНЫЕ НЕЙРОЛЕПТИЧЕСКИЕ ОСЛОЖНЕНИЯ. ОПТИМИЗАЦИЯ ДИАГНОСТИКИ И ТЕРАПИИ

В. А. Михайлов, Л. А. Хубларова, Д. В. Захаров, И. В. Фурсова, В.В. Бочаров

ВВЕДЕНИЕ

Лекарственно-индуцированные двигательные расстройства — это комплекс экстрапирамидных нарушений, связанный с применением препаратов, влияющих на дофаминергическую активность головного мозга, например, нейролептиков (антипсихотиков), антидепрессантов, антагонистов кальция, антиаритмических препаратов, холиномиметиков, антипаркинсонических и других средств. Риск таких осложнений существует при применении всех психотропных средств, однако чаще всего двигательные расстройства появляются при приеме нейролептиков, так как они обладают наибольшей дофаминоблокирующей активностью.

Экстрапирамидные синдромы, вызываемые психотропными препаратами, делятся на 2 группы по времени возникновения: ранние и поздние (тардивные). Ранние экстрапирамидные осложнения появляются в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы, хорошо поддаются коррекции холинолитиками и/или проходят вскоре после отмены нейролептика [Федорова Н.В., Ветохина Т. Н., 2009].

Поздние экстрапирамидные синдромы в соответствии с американской классификацией DSM V возникают вследствие приема препарата в течение 3 месяцев (или 1 мес. у лиц старше 60 лет) и более, могут появиться после его отмены и чаще имеют стойкий или необратимый характер. К ним относятся поздняя дискинезия (букко-лингво-мастикаторный синдром), поздняя дистония, поздняя акатизия, поздний тремор, поздняя миоклония, поздние тики. Наиболее тяжелыми неврологическими расстройствами из вышеописанного спектра являются поздние дискинезии, т. к. они носят выраженный стойкий труднокупируемый характер и чаще всего не исчезают даже после отмены нейролептика, их вызвавшего [Шток В. Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О. С., 2002].

Тардивные дискинезии значительно ухудшают функциональное состояние пациентов: из-за постоянной двигательной активности могут нарушаться жевание, глотание, дыхание, речь, иногда происходит развитие язв ротовой полости, разрушение зубного ряда из-за непрерывного движения губ, челюстей и языка. Трудности возникают с выполнением элементарных гигиенических процедур: бритья, чистки зубов. Страдает выражение эмоций, так как пациенты ввиду гримасничанья, нахмуривания лба, насильственной улыбки не могут реагировать адекватно ситуации, учитывая, что лицо играет особую роль в облике человека.

Непроизвольные движения, характеризующие позднюю дискинезию, способны привести к существенным психосоциальным последствиям у пациентов, страдающих этим заболеванием. В современном обществе эти больные подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестким социально-трудовым

ограничениям, противоречащим их истинным возможностям. Они испытывают затруднения не только в связи со своей болезнью, но и в связи с плохой ориентацией в ней общества, что порождает постоянное чувство стыда, вины, тревоги, гнева, вызывает явление стигматизации. Одним из последствий длительной стигматизации может явиться депрессия и даже попытки суицида. Тардивные дискинезии и дистонии могут ухудшать течение психического заболевания, качество жизни, адаптацию пациентов и приводить к развитию дополнительных соматических заболеваний, а также снижать комплаенс, что в значительной мере затрудняет весь реабилитационный процесс у данной когорты больных [Зинчук М. С., Семке А. В., 2013; Семке А. В., Мальцева Ю. Л., 2009; Дмитриева Е. Г., Даниленко О. А., Корнетова Е. Г., Семке А. В., Лобачева О. А., Гуткевич Е. В., Каткова М. Н., 2014].

Для лечения ТД предлагаются различные подходы — отмена нейролептика, коррекция его дозировки, замена типичных на атипичные, дополнительные медикаментозные способы коррекции: селективные антагонисты серотониновых рецепторов, витамины Е и В6, бензодиазепины, инсулинотерапия, антихолинергические препараты, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых каналов. Однако эффективность этих мероприятий остается существенно низкой [Захаров Д. В., Залялова З. А., Михайлов В. А., 2011], что обуславливает актуальность разработки и обоснования новых медицинских технологий в лечении тардивных нейролептических дистоний.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Общие сведения и терминология

Поздние (тардивные) дискинезии — насильственные непроизвольные движения, которые развиваются на фоне длительного приема лекарственных средств, блокирующих дофаминовые рецепторы, и стойко сохраняются после отмены препарата в течение одного/нескольких месяцев или лет [Шток В. Н., Иванова-Смоленская И. А., Левин О. С., 2002]. Чаще всего лекарственные двигательные осложнения в медицинской практике встречаются при применении нейролептиков.

Дебют нейролептиков в лечении психических расстройств произошел в 1952 г. [Chapentie P., Laborit H.]. В 1954 г. А. В. Снежневский разработал дифференцированные показания к их применению и ввел в практику систему поддерживающей нейролептической терапии. Однако уже в 1957 г. появились первые сообщения о тардивной нейролептической дискинезии: в медицинской литературе были описаны три случая причмокивания губами у пожилых женщин через 2–8 недель после начала приема нейролептиков. Позднее, в 1960 г. было проведено масштабное исследование, показавшее, что проблема более обширна, чем казалось ранее. Термин «тардивные» был предложен А. Фабри в 1964 г. на основании наблюдения, что дискинезии появляются в процессе лечения нейролептиками сравнительно поздно — через несколько недель или месяцев после начала лечения. Также было доказано, что данное состояние является ятрогенным.

Длительная, а чаще пожизненная антипсихотическая терапия у пациентов с шизофренией улучшает долгосрочный прогноз заболевания, способствует уменьшению обострения, переходу к ремиссии и снижению числа госпитализаций в психиатрический стационар. Вместе с тем необходимо отметить, что спектр побочных эффектов антипсихотической терапии очень широк и включает метаболические, сердечно-сосудистые, двигательные и другие нарушения. Двигательные осложнения, представленные экстрапирамидными расстройствами, являются наиболее тяжелыми и трудно поддающимися коррекции. Встречаются они при приеме не только нейролептиков, но и препаратов других фармакологических групп: антидепрессантов, холинолитиков, антиаритмических препаратов, средств для лечения паркинсонизма [Drug-induced Parkinson, 2004; Mena M. A. et al., 2006; Тимофеева А. А., 2014].

Все лекарственно-индуцированные экстрапирамидные синдромы делятся на две группы по времени возникновения: ранние и поздние (тардивные). Ранние экстрапирамидные осложнения появляются в течение первых дней или недель после начала приема препарата или увеличения его дозы, хорошо поддаются коррекции холинолитиками и/или проходят вскоре после отмены нейролептика. [Федорова Н. В. с соавт., 2009]. К ним относятся острая дистония, острая акатизия, паркинсонизм, злокачественный нейролептический синдром.

Поздние двигательные осложнения чаще всего представлены поздней дискинезией, поздней дистонией. Большинство исследователей не разделяют дискинезию и дистонию, предпочитая рассматривать это как единый симптомокомплекс. Однако стоит отметить, что дискинезия сопровождается патологическими, чаще хореическими или хореоатетоидными движениями; дистония выражается в повышении патологического тонуса и, как следствие, появлении патологической позы.

Тардивная (поздняя) дискинезия/дистония (ТД) — ятрогенное расстройство движений, вызванное блокадой дофаминовых рецепторов в течение 3 месяцев (или 1 месяца у лиц старше 60 лет), согласно DSM V. В отличие от ранних осложнений поздние дискинезии не проходят после отмены нейролептика и плохо поддаются медикаментозной коррекции.

Таким образом, широкое применение антипсихотиков, быстрое развитие двигательных осложнений и трудность курации данного состояния делает проблему тардивных нейролептических дискинезий высокоактуальной и заставляет искать новые пути ее решения и/или предотвращения.

Распространенность поздних двигательных нейролептических осложнений

Распространенность тардивных нейролептических дискинезий по различным данным колеблется от 15 до 29%. По данным J. M. Kane и J. M. Smith, в течение первых 4–5 лет применения нейролептиков показатель ТД возрастает линейно продолжительности воздействия [Kane J. M. et al., 1982; Klawans H. L., 1985]. Так, при длительном приеме риск составляет 25% после 5 лет использования нейролептиков, 49% — через 10 лет и 68% — после 25 лет [Glazer W. M. et al., 1988].

При расчете частоты встречаемости также необходимо учитывать наличие у пациентов спонтанных дискинезий (СпД). Они представляют собой аналогичные тардивным нейролептическим дискинезиям гиперкинезы, однако наблюдаются у пациентов с шизофренией, которые никогда не принимали антипсихотики. Впервые данную патологию у пациентов с шизофренией описал Э. Крепелин, назвав движения хорееподобными. J. M. Kane и J. M. Smith в 1982 г. [Kane J. M. et al., 1982] проанализировали 19 исследований, которые оценивали распространенность спонтанных дискинезий у нелеченных пациентов. Они установили, что средняя распространенность таковых 5%. Этиология СпД неясна. Некоторые исследователи связывают их появление с гиперчувствительностью дофаминовых рецепторов, а также считают, что они имеют отношение к патогенезу шизофрении. K. W. Brown и T. White [Brown K. W. et al., 1991] указывают на прямую корреляцию между частотой появления СпД и степенью выраженности негативной симптоматики.

Патофизиологические механизмы развития тардивных нейролептических дискинезий

Патофизиология ТНД в настоящий момент остается неясной, и по этому поводу проводятся многочисленные исследования. Предлагается множество теорий, но ни одна из них еще не объяснила досконально патогенез этого расстройства.

По мнению J. Jankovic и E. Tolosa [Jankovic J. et al., 2011], идеальная теория должна ответить на следующие вопросы «почему»: 1) ТНД возникают после хронического использования дофаминоблокаторов; 2) появляются только у пациентов, использовавших дофаминоблокаторы; 3) сохраняются после отмены нейролептиков, а иногда уменьшаются при возвращении нейролептика; 4) ТНД чувствительны к дофаминоблокаторам и могут ухудшаться на дофаминергической терапии.

С одной стороны, ТНД — гиперкинетическое расстройство движений, возникающее вследствие дофаминовой блокады. С другой стороны, имеются клинические доказательства в поддержку того, что ТНД — состояние, связанное с увеличением дофамина, например, синдром отмены или улучшение состояния с назначением дофаминоблокаторов [Seeman P., 2010].

Чтобы объяснить разницу в побочных эффектах между типичными и атипичными нейролептиками, была предложена теория быстрой диссоциации. Согласно ей, истинные атипичные нейролептики (клозапин, кветиапин) связываются с постсинаптическими D2-рецепторами в стриатуме свободно, затем распадаются, в то время как типичные дофаминоблокаторы связываются плотно и длительно воздействуют на рецептор. Согласно этой теории, атипичные нейролептики связываются с рецептором достаточно надолго, чтобы оказать антипсихотическое действие, но недостаточно надолго, чтобы вызвать экстрапирамидные эффекты. Но данная теория также подвергается критике, т. к. у клозапина, кветиапина и других атипичных нейролептиков все же есть побочные экстрапирамидные эффекты.

Нейродегенеративная гипотеза предполагает, что поражение ГАМК-ергических нейронов ведет к растормаживанию нигростриарного тракта и далее — к гипердофаминергическому состоянию. Такое нейрональное поражение может быть следствием оксидативного повреждения, вызванного повышением дофаминового оборота при использовании нейролептиков [Ekkashef A. M. et al., 1999]. В поддержку этой гипотезы есть одно раннее исследование 28 пациентов с ТНД и 28 пациентов контроля (с шизофренией, но без побочных нейролептических эффектов), показавшее нейродегенерацию и глиоз базальных ганглиев у пациентов с ТНД [Christensen E. et al., 1970].

Важная роль в патогенезе ТД отводится изменению равновесия прямого и непрямого стриатопаллидарных путей [Fahn S. et al., 1995].

Считается, что другой фактор, играющий значительную роль в патогенезе ТНД, — генетическая предрасположенность, присутствующая у пациентов, получающих нейролептики. Это объясняет, почему некоторые пациенты имеют побочные эффекты, а некоторые — нет. Потенциальные кандидаты для генетической восприимчивости определены частично, в зависимости от того, что у них угнетается: метаболизм лекарства (фармакокинетика) или способность лекарства связываться с целевыми рецепторами (фармакодинамика). Дальнейшие поиски генетических механизмов развития и углубленное изучение процессов патогенеза имеют перспективу в рамках концепции персонализированной терапии и будут направлены на разработку молекулярно-диагностических маркеров для стратификации риска тардивной дискинезии, а также на разработку профилактики и лечения данного состояния [Бойко А. С., 2014].

Таким образом, тардивная дискинезия — патогенетически сложное, не до конца ясное мультифакториальное осложнение нейролептической терапии. Отсутствие единого понимания механизма развивающихся побочных эффектов делает невозможным проведение патогенетического лечения, в связи с чем наиболее перспективной и актуальной в данный момент является симптоматическая терапия.

Клиническая картина тардивной нейролептической дискинезии

Спектр ТНД широко варьирует от мягкой преходящей дискинезии, которая исчезает вскоре после отмены препарата, до стойких ТНД, сохраняющихся даже после его отмены [Fahn S., 2007].

По различным данным, у 35–40% пациентов после отмены нейролептика или после его смены происходит ремиссия гиперкинеза [Jeste D. V. et al., 1993]. Если через 3 месяца после отмены или смены нейролептика ТНД сохраняется, она считается персистирующей или необратимой.

Топически дискинезия подразделяется на орофациолингвальную дискинезию, дискинезию конечностей и туловища и дыхательную (респираторную) дискинезию [Бойко А. С., 2014].

ТНД чаще представлены оро-лингво-буккальными стереотипными движениями. Классические ТД имеют тенденцию вовлекать лицо, преимущественно

область рта. Движения обычно стереотипны, но могут быть хореическими. Дискинезии в лице проявляются как выталкивание языка, сосательные и жевательные движения, открывание-закрывание рта, надувание щек, гримасничанье, нахмуривание бровей, наморщивание лба, также может наблюдаться частое моргание и/или блефароспазм. Отмечается значительное усиление дискинезии при эмоциональном напряжении [Плотникова Е. В., 2009].

Несколько реже в патологический процесс вовлекаются конечности и туловище. Дискинезии в пальцах могут выглядеть так, как будто пациент играет на невидимой гитаре или фортепиано. В нижних конечностях могут возникать повторяющиеся топтания, перекрещивания, переступания и, когда пациент садится, повторяющееся сведение и разведение бедер. Эти движения, как и лицевые дискинезии, усиливаются при тревоге, стрессе, ажитации или концентрации на других произвольных движениях. ТД могут ухудшаться при выполнении произвольных движений в вовлеченной в патологический процесс мышце, при релаксации или седации и, как другие гиперкинезы, исчезают во сне. Многие пациенты могут не замечать эти движения, когда они похожи на основные функции, такие как говорение, жевание, зевание, глотание. Однако в некоторых случаях дискинезии в орофациальной области настолько выражены, что могут быть причиной непопадания еды в рот во время приема пищи, а иногда — развития язв из-за постоянного движения губ и языка [Stacy M. et al., 1993]. Когда в патологический процесс вовлекается туловище, движения представляют собой ритмичные, качательные или толкательные гиперкинезы. Иногда пациент совершает ритмичные движения малым тазом вперед-назад — такой вид гиперкинеза носит название «копуляторной дискинезии» [Lang A. E., 1990].

Некоторые пациенты демонстрируют хрюканье или стоны, которые, видимо, являются следствием вовлечения в патологический процесс мускулатуры верхних дыхательных путей. Дыхательные движения также могут быть следствием изменения ритмического паттерна, ведущего к гипер- или гиповентиляции. Эта респираторная дискинезия не считается клинически значимой, однако в некоторых случаях может быть жизнеугрожающей. J. Horiguchi и соисследователи [Antipsihotic-induced threatening, 1999] описали редкий случай пищеводной дискинезии, ассоциированной с лингвальной дискинезией, приведшей к повышению внутрипищеводного давления и смерти пациента.

Тардивная дистония — одна из разновидностей тардивной дискинезии, встречается в 25% случаев. Как и идиопатическая дистония, может быть фокальной, сегментарной или генерализованной. В отличие от других форм поздней дискинезии дистония чаще наблюдается у лиц молодого возраста (чаще с 30 до 40 лет). У мужчин она в среднем развивается в более молодом возрасте, чем у женщин. Также необходимо отметить, что дистония является одной из наиболее инвалидизирующих форм дискинезий [Kang U. J. et al., 1986].

Локализуется дистония преимущественно в мышцах лица и шеи, чаще имеет фокальный или сегментарный характер. Генерализация гиперкинеза с распространением на конечности и туловище наблюдается лишь в единичных случаях.

Половина случаев тардивной цервикальной дистонии представлена ретроколлисом. В 5–10% случаев возникает боковой наклон туловища и головы, иногда с некоторой ротацией и отклонением туловища кзади (синдром Пизанской башни) [Jankovic J., 1995].

Таким образом, разнообразие клинических проявлений и течения поздних экстрапирамидных нейролептических осложнений вызывает трудности их диагностики и требует тщательного изучения.

Вместе с тем, ввиду особенностей проявления тардивных нейролептических дискинезиий, они значительно ухудшают функциональное состояние пациентов: из-за постоянной двигательной активности могут нарушаться жевание, глотание, дыхание, говорение. Иногда происходит развитие язв ротовой полости, разрушение зубного ряда из-за непрерывного движения губ, челюстей и языка.

Выраженное неудобство причиняет больным слюнотечение: помимо эстетических проблем может появляться мацерация кожных покровов подбородочной области. Трудности возникают с процессом чистки зубов, умыванием; для женщин становится практически невозможным нанесение макияжа, выполнение любых косметологических процедур; для мужчин травмоопасным становится бритье. Принимая во внимание, что лицо играет особо важную роль в облике человека, гримасничанье, нахмуривание лба, открывание-закрывание рта, насильственная улыбка искажают выражение эмоций, затрудняя общение с окружающими, т. к. складывается мнение, что люди реагируют неадекватно ситуации, в которой они оказались.

При ряде форм ТНД нарушается функция передвижения пациента. Так, при блефароспазме страдает функция зрения, возникает синдром функциональной слепоты, в связи с чем утрачивается контроль над окружающей обстановкой и страдает ходьба. При цервикальной дистонии пациенты не могут смотреть телевизор, посещать культурные мероприятия, т. к. у них возможно появление постуральных нарушений из-за искаженного зрительного контроля, что приводит к нарушению ходьбы и увеличению риска падений.

Помимо изменения функциональной составляющей у больных происходит ухудшение психологического состояния, отмечается повышенная распространенность нарушений тревожно-депрессивного спектра. Это связано с негативным восприятием человеком своего искаженного облика, самоуничижением и, как следствие, вынужденной замкнутостью. Перечисленное также заставляет пациентов избегать привычных контактов, что, несомненно, ухудшает их эмоциональное состояние [Bhatia K. P., 1997]. Рядом авторов указывается, что пациенты с цервикальной дистонией испытывают проблемы адаптации; так, примириться с мыслями о своей болезни, столь заметной для окружающих, они не в состоянии [Jahanshahi M., 1991; Bhatia K. P., 1997].

В литературе имеется множество исследований, посвященных изучению личностных изменений при шизофрении. Они характеризуются, в первую очередь, нарастанием замкнутости, пассивности, равнодушия, уменьшением энергетического потенциала, отсутствием эмоциональной синтонности в общении

с окружающими. Может наблюдаться значительное снижение продуктивности, поскольку пациенты становятся ленивыми и безответственными. В большинстве случаев у них резко меняются интересы и склонности, что в конечном итоге ведет к выключению из социума [Конечный Р. с соавт., 1974; Зейгарник Б. В., 1986]. Однако ни в отечественной, ни в зарубежной литературе развернутых данных о психологическом состоянии пациентов, имеющих двигательные лекарственные осложнения, в сравнении с пациентами без двигательных осложнений нам обнаружить не удалось.

Стигматизация пациентов с тардивными дискинезиями

В современном обществе больные с непроизвольными движениями подвергаются выраженной социальной дискриминации и жестким социально-трудовым ограничениям, противоречащим их истинным возможностям. Они испытывают затруднения, не только связанные со своей болезнью, но и с плохой ориентацией в ней общества, что порождает постоянное чувство стыда, вины, тревоги, гнева, вызывает явление стигматизации [Михайлов В. А., 2008]. Стигматизация — процесс негативного выделения человека из общества и его дискриминации только по наличию у него какого-либо заболевания. В процессе стигматизации особое место занимает феномен самостигматизации. Самостигматизация (аутостигматизация) — это чувство стыда и ожидания больным дискриминационных мер, связанных с заболеванием. Как стигматизация, так и самостигматизация конкретного больного рассматриваются в качестве единого процесса, формирующегося под воздействием клинических проявлений заболевания, личностной структуры и особенностей социального функционирования больного. Последствиями длительной стигматизации могут явиться депрессия и даже попытки суицида [Кабанов М. М. с соавт., 2000; Михайлова И. И. с соавт., 2002].

По данным P. Byrne [Byrne P., 2000], переживание стигмы — более тяжелое нарушение даже в сравнении с самыми серьезными симптомами психического заболевания. В настоящее время многими исследователями выделена проблема стигматизации пациентов медицинскими работниками, с которыми им приходится сталкиваться в связи со своим заболеванием, так называемая ятрогенная стигма [Sartorius N., 1999].

Основой ятрогенной стигмы может послужить предвзятое отношение медработников и, в частности, недостаточное сохранение врачебной тайны, в результате чего посторонним становится известен диагноз пациента [Suurmeijer M. F. et al., 2001]. Этот факт значительно препятствует установлению партнерских отношений между медперсоналом и пациентом. В конечном счете все сказанное приводит к маргинализации психически больного, его социальному выключению.

Понимание проблем стигматизации чрезвычайно важно с медицинской и социальной точек зрения [Herodes M. et al., 2001]. Негативные последствия стигматизации нередко сказываются не только на самом больном, но и на его близких людях, членах семьи [Seizure Reduction, 2002; Baskind R. et al., 2005].

Следует отметить, что стигматизация неизбежна при непроизвольных гиперкинезах, т. к. они непосредственно видны окружающим людям и пациент не в состоянии осуществить над ними контроль, подавить их или ослабить при посторонних. При нейролептических дискинезиях ситуация еще больше усугубляется: пациент, пытаясь скрыть их, испытывает выраженное эмоциональное напряжение, что увеличивает их частоту и/или амплитуду.

В последние годы все больше внимания уделяется явлениям стигматизации у пациентов с различной психиатрической [Кабанов М. М. с соавт., 2000; Серебрийская Л. Я., 2005; Лутова Н. Б. с соавт., 2017] и неврологической патологией [Михайлов В. А., 2008], однако в доступной нам литературе мы не встретили работ, посвященных изучению стигматизации у пациентов с нейролептическими осложнениями. Тем не менее очевидно, что эти люди, уже испытывающие переживания по поводу наличия у них психического заболевания, становятся особенно уязвимыми при присоединении к этому таких наглядных для окружающих расстройств, как непроизвольные движения.

Непроизвольные движения мешают большинству пациентов вести нормальный образ жизни: посещать спортивные секции, общественные мероприятия, места культурного досуга из-за ощущения, что на них постоянно смотрят, обсуждают и осуждают их внешний вид. Лица молодого и среднего возраста испытывают дискомфорт в общении с противоположным полом, имеют проблемы в сексуальной сфере. Именно непроизвольные движения, а не само психическое заболевание, вызывают более жесткую социальную дезадаптацию.

Все перечисленные выше факты осложняют течение основного заболевания, увеличивая выраженность негативных и аффективных расстройств, а также резко снижают качество жизни пациентов. Д. А. Крупченко и М. Э. Котляр [Крупченко Д. А. с соавт., 2012] в своем исследовании показали выраженную прямую линейную связь между инсайтом, стигматизацией и депрессией. Это подтверждает несомненную актуальность изучения данной проблемы и стремления к поиску новых успешных методов коррекции нейролептических осложнений.

Лечение поздних нейролептических дискинезий

В настоящий момент все еще ведутся поиски оптимального лечения поздних нейролептических осложнений. Следует помнить, что ТНД — ятрогенное состояние и, как следствие, предотвратимое. В связи с этим особо актуален вопрос о назначении нейролептиков только по строгим показаниям. По различным данным, атипичные нейролептики реже вызывают побочные экстрапирамидные эффекты, воздействуя на более широкий спектр психопатологических расстройств, включая аффективные нарушения (депрессию, дисфорию), агрессию, и нередко оказывают эффект в резистентных к традиционным нейролептикам случаях. Помимо клинических и социальных особенностей существуют и экономические предпосылки для более широкого внедрения в практику антипсихотиков второго поколения. В долговременной перспективе нейролептики второго поколения способны оправдать затраты на них, поскольку в сравнении с препаратами

первого поколения имеют лучший баланс между затраченными ресурсами, клиническими результатами и улучшением качества жизни больных и их семей [Мосолов С. Н., 2004].

Вместе с тем, несмотря на преимущественное назначение нейролептиков второй генерации, количество пациентов с двигательными лекарственными осложнениями существенно не уменьшается [Pena M. S., 2010], что также свидетельствует о том, что стратегия применения атипичных нейролептиков неоднозначна.

Для лечения ТНД предлагаются различные подходы: отмена нейролептика, коррекция его дозировки, замена типичных нейролептиков на атипичные. Так, при наличии поздней дистонии в молодом возрасте возможны спонтанные ремиссии у 7–10% больных при условии отмены препарата [Gimenez-Roldan S. et al., 1985].

Но стоит отметить, что рандомизированых и контролируемых исследований, оценивающих эффективность лечения поздней (тардивной) дистонии, ни в нашей стране, ни за рубежом не проводилось [Fahn S., 1995].

В практике используются дополнительные медикаментозные способы коррекции ТНД: селективные антагонисты серотониновых рецепторов, витамины Е и В6, бензодиазепины, инсулинотерапия, антихолинергические препараты, агонисты ГАМК, блокаторы кальциевых каналов. Однако эффективность этих мероприятий остается очень низкой [Захаров Д. В. с соавт., 2011]. Также необходимо помнить, что центральные холинолитики, которые достаточно часто назначаются для предупреждения развития побочных эффектов, могут оказаться не только не эффективными, но и вызывать большой спектр побочных эффектов (усугубляют клинические проявления психоорганического синдрома, вызывают тахикардию, запор, сухость во рту) [Fahn W. E. et al., 1980; Захаров Д. В. с соавт., 2011].

В последние годы в зарубежной литературе появились неоднозначные сообщения об эффективном применении дофаминолитиков при ТНД. Эти средства редуцируют уровень дофамина, тем самым снижая ТНД без блокады дофаминовых рецепторов. Резерпин и тетрабеназин — синтетические бензоквиноны, которые ингибируют везикулярный моноаминовый переносчик, сохраняя моноамины в виде пузырьков в нервных окончаниях, где они метаболизируются моноаминоксидазой. Резерпин истощает запасы катехоламинов в центральной и периферической нервных системах и необратимо ингибирует везикулярные транспортеры 1-го и 2-го типа, что вызывает больше периферических побочных эффектов, включая ортостаз. Многоцентровое исследование, оценивающее эффективность резерпина, было опубликовано в 1981 г. [Resrpin and alpha, 1981]. Оно включало двойное слепое исследование на 30 пациентах, показавшее улучшение их состояния в 50% случаев ввиду уменьшения лекарственных дискинезий. Это было подтверждено последующим метаанализом, в котором улучшение наблюдалось в 64–96% случаев. Некоторые исследователи в дополнение к резерпину использовали альфа-метилпаратирозин, способный усиливать дофаминоистощающий эффект резерпина, однако значимого эффекта достичь не удалось.

Тетрабеназин считается обратимым ингибитором VMAT 2, преимущественно в центральной нервной системе, и также обладает дофаминоблокирующей активностью [Fernandez H. H. et al., 2003]. Тетрабеназин продемонстрировал эффективность и безопасность в лечении болезни Гентингтона, Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (Food and drug administration — FDA, USFDA) в 2008 г. одобрило его применение в США [Jankovic J. et al., 1997], в 2016 г. препарат был зарегистрирован в России. Тетрабеназин был изучен в плацебо-контролируемом исследовании, в нескольких открытых, одном большом ретроспективном и одном заслепленном исследовании, показывающих безопасность и уменьшение симптомов поздней дискинезии, даже давно возникшей [Kazamatsuri H. et al., 1972].

Вместе с тем следует отметить, что и резерпин, и тетрабеназин в высоких дозах могут вызывать паркинсонизм, акатизию и седацию вследствие истощения дофамина в головном мозге. Отсутствие понимания патогенеза поздних дискинезий делает применение этих препаратов спорным. Данные об эффективности тетрабеназина в современной отечественной литературе минимальны. Учитывая, что частый побочный эффект приема данного препарата — депрессия, применение его у психиатрических пациентов ограничено.

В апреле 2017 г. USFDA был одобрен препарат валбеназин для лечения ТНД, однако достоверных данных о его эффективности и безопасности в доступной литературе нет. В Российской Федерации препарат не зарегистрирован. Имеются сообщения о некоторых случаях значительного улучшения состояния пациентов после нейрохирургического лечения — глубинной стимуляции мозга, однако проведение нейрохирургических вмешательств сопряжено с определенными рисками и возможными нежелательными явлениями.

В качестве корректора лекарственно-индуцированных фокальных дистоний в 1997 г. впервые была применена ботулинотерапия [Krause E. et al., 2009; Tarsy L. et al., 2009].

Ботулинический токсин (БТ) — бактериальный нейротоксин, представляющий собой смесь различных белков и тормозящий высвобождение нейромедиаторов из нервных окончаний. При внутримышечной инъекции ботулотоксина развиваются два эффекта: прямое ингибирование альфа-мотонейронов на уровне нервно-мышечного синапса и ингибирование гамма-мотонейронного холинергического синапса на интрафузальном волокне. Клинически это выражается в расслаблении инъецированных мышц и уменьшении болевого синдрома. В терапевтических дозах БТ не проникает через гематоэнцефалический барьер и не вызывает системного эффекта. Миорелаксация после проведенной инъекции начинает проявляться через несколько дней (от 2 до 14). Через 1–2 месяца после инъекции возникает эффект спраутинга — отрастания новых нервных терминалей с образованием новых функционально активных нервно-мышечных синапсов, что приводит через 3–6 месяцев к восстановлению мышечных сокращений. Однако длительность спраутинга индивидуальна, у некоторых пациентов эффект ботулотоксина может сохраняться до 6–12 месяцев. В Российской Федерации БТ

разрешен к применению в лечении гипертонуса при фокальных дистониях с 2011 г. (ФС № 2011/447 от 27.12.2011).

В доступной нам отечественной литературе сообщений о комплексной оценке эффективности использования ботулотоксина у пациентов с поздним нейролептическим экстрапирамидным синдромом не обнаружено. Значительному затруднению продвижения данного метода лечения в отечественной и международной медицине способствует отсутствие ряда факторов — критериев выбора пациентов; рекомендуемых доз и степеней разведения препарата; описания методики его введения, возможных осложнений и путей их нивелирования; регламентации использования «монометода» или в комбинации (например, с пк-мерц). Однако преимущества метода в виде отсутствия системного действия, но в то же время возможной комбинации с другими видами терапии позволяют предполагать высокую эффективность применения ботулотоксина у пациентов с ТНД наряду с максимальной безопасностью. В настоящее время отечественными учеными проводятся работы по изучению эффективности, подбору дозировки, методике введения препарата.

Таким образом, впервые описанные свыше 50 лет назад тардивные дискинезии остаются до настоящего времени нерешенной задачей в патогенетическом, диагностическом и реабилитационном планах.

Итак, тардивные дискинезии/дистонии — это часто встречающееся осложнение, причиняющее страдание пациентам, меняющее их привычный образ жизни, вследствие чего оценка факторов риска, профилактика появления этого состояния или коррекция уже возникшего являются высокоактуальными междисциплинарными проблемами.

Результаты собственных исследований

С целью оптимизация диагностики и лечения поздних двигательных нейролептических осложнений, стратификации и предотвращения риска их развития на базе отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева за период с 2014 по 2017 год проведено исследование репрезентативной группы пациентов (148 чел.) с диагнозом «поздняя нейролептическая дискинезия». Критерии включения: мужчины и женщины в возрасте от 21 до 65 лет с установленным диагнозом «шизофрения, параноидная форма, становление ремиссии, поздняя нейролептическая дискинезия/дистония»; подписание информированного согласия на участие в исследовании и на проведение соответствующего лечения (инъекции ботулотоксина).

Диагностика поздней нейролептической дискинезии/дистонии осуществлялась врачом-неврологом согласно клинико-диагностическим критериям DSM V. Диагноз «шизофрения, параноидная форма, становление ремиссии» подтверждался врачом-психиатром непосредственно перед включением в исследование. В группы были набраны пациенты с синдромальной ремиссией эндогенного заболевания.

Критерии невключения: наличие выраженного психического дефекта в форме грубых речевых и негативных расстройств, приводящих к невозможности

понимания или выполнения пациентами предлагаемых заданий, а также наличие соматических заболеваний в состоянии выраженной декомпенсации, злокачественных новообразований, беременности; отсутствие признаков становления ремиссии.

С учетом этих критериев в исследование были включены 120 пациентов, 70 из них составили основную группу (пациенты с двигательными нейролептическими осложнениями), 50 человек — контрольную группу (без двигательных осложнений нейролептической терапии).

В состав основной группы вошли: 31 мужчина (44,3%) и 39 женщин (55,7%) в возрасте 25–65 лет (средний возраст — 47,5 ± 14,82 года). Стаж психического заболевания в среднем составлял 21,25 ± 14,16 года (от 1 года до 48 лет). Длительность персистирования дискинезий составляла 26,29 ± 19,64 месяца (минимум — 6 месяцев, максимум — 88 месяцев). Все пациенты основной группы принимали только один нейролептик в средней терапевтической дозировке. Большинство пациентов — 61,4% (n = 43) — принимали атипичные нейролептики, 38,6% (n = 27) — типичные, 40% (n = 28) получали депо-нейролептики. Время появления ТНД от начала приема, смены или отмены нейролептика было от 3 до 240 месяцев, в среднем 40,13 ± 48,65 месяца.

Тардивные дискинезии локализовались преимущественно в лице — 80,01% (n = 56), затрагивали область шеи — 18,57% (n = 13) или ноги — 1,43% (n = 1). Клиническая картина дискинезий была представлена непроизвольным миганием, нахмуриванием бровей, надуванием нижней губы, собиранием губ в трубочку, сосательными и жевательными движениями, причмокиванием, непроизвольным открыванием и закрыванием рта, хореоатетоидными движениями языка, высовыванием его изо рта. Цервикальная дистония встречалась в виде тортиколлиса, латероколлиса, ретроколлиса. Дистония стопы встретилась только у одной пациентки и выражалась в подвороте стопы внутрь.

У всех пациентов в анамнезе имелся неэффективный прием корректоров дискинезий (холинолитиков, амантадинов, миорелаксантов и других групп препаратов).

Контрольную группу представляли 24 мужчины (48,6%) и 26 женщин (51,4%) в возрасте 21–59 лет (средний возраст 41,29 ± 14,39 года). Стаж психического заболевания у них был в среднем 16,57 ± 11,93 года (от 2 до 52 лет). 72% (n = 36) пациентов принимали атипичные нейролептики, 20% (n = 10) — типичные, 8% (n = 4) получали комбинацию типичного и атипичного нейролептиков, 16% (n = 8) — депо-нейролептики. Дозировка нейролептика у всех пациентов была средней терапевтической.

Для выполнения задач исследования у всех пациентов осуществлялся тщательный сбор анамнестических сведений, включая семейный и трудовой анамнез, проводился подробный неврологический осмотр. Для оценки степени тяжести двигательных осложнений была использована шкала аномальных непроизвольных движений (AIMS), которая позволяет оценить степень тяжести дискинезий/дистоний, ограничение функциональных возможностей пациента вследствие

этих непроизвольных движений, осознание наличия двигательного осложнения и глубину страдания, связанного с ним. Кроме того, использовалась шкала Симпсона, с помощью которой измеряется степень выраженности гиперкинеза и оценивается дифференцированно каждая группа мышц, вовлеченная в гиперкинез, что позволяет в дальнейшем правильно выбирать таргетную терапию. В шкале имеются дополнительные пункты, в которых можно учитывать другие имеющиеся у пациента симптомы (например, слюнотечение). Для оценки симптоматического состояния (невротических жалоб) использовался симптоматический опросник SCL-90-R, который, в совокупности с Гиссенским личностным опросником (блок «Я»), позволял получить дополнительные сведения о психологическом состоянии пациента, особенностях его личностных реакций на условия окружающего мира и отношения с другими людьми.

Инструментом исследования качества жизни явился опросник общего типа SF-36. Изучение самостигматизации осуществлялось с помощью самоопросника для пациентов с непроизвольными гиперкинезами, разработанного и апробированного в ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева. Опросник состоит из 6 блоков, каждый из которых изучает влияние стигматизации на определенную сферу жизни.

Для лечения поздних нейролептических дискинезий был использован метод ботулинотерапии. Ботулинический токсин (БТ) — это периферический миорелаксант, блокирующий белок-переносчик ацетилхолина и подавляющий его высвобождение в нервно-мышечных синапсах. Препарат не обладает системным действием; в качестве корректора лекарственно-индуцированных фокальных дистоний впервые был применен в 1997 г. В настоящей работе всем пациентам основной группы вводился ботулотоксин в мышцы, вовлеченные в гиперкинез/дистонию. Доза в зависимости от клинических проявлений выбиралась индивидуально на основании номенклатурных документов и составляла 60–300 ЕД Incobotulinumtoxin A. Введение препарата осуществлялось под контролем УЗИ и/или электромиографии.

В дополнение к имеющимся данным литературы, касающимся факторов риска развития ТНД, нами было выявлено, что наследственная отягощенность по психическому заболеванию достоверно увеличивала риск развития дискинезий. В контрольной группе пациентов только у одного человека имелись в роду психические заболевания. Также в качестве фактора риска был установлен прием пролонгированных нейролептиков. После лечения ботулотоксином были получены следующие результаты по опроснику AIMS: степень выраженности гиперкинеза в мимических мышцах уменьшилась до легкой — общий балл составил $2{,}3 \pm 0{,}7$ ($p = 0{,}000$). Выраженность гиперкинеза в губах и периоральных мышцах также уменьшилась и составила $2{,}7 \pm 0{,}9$ балла ($p = 0{,}000$). Выраженность гиперкинезов нижней челюсти после инъекции ботулотоксина составила $2{,}3 \pm 0{,}9$ балла ($p = 0{,}000$), что соответствует легкой степени гиперкинеза. Только у половины пациентов с гиперкинезом языка удалось достичь положительной динамики состояния. Важно подчеркнуть, что это были пациенты с сохраненным зубным

рядом (средний балл по опроснику AIMS составил у них 2,3 ± 0,9; p = 0,000). В случаях потери большого количества зубов или их отсутствия ботулинотерапия была неэффективной. Инъекция ботулотоксина в дистоничные мышцы стопы имела выраженный положительный эффект: произошло уменьшение степени выраженности гиперкинеза на 2 балла (с 4 до 2). Легкое повышение мышечного тонуса в ногах введением ботулотокина не корректировалось. 12 из 13 пациентов, имевших цервикальную дистонию, отметили положительный эффект: общий балл тяжести снизился до 2,6 ± 0,8 (p = 0,004). Только у одного пациента с ретроколлисом инъекция ботулотоксина оказалась малоэффективной. Общая оценка степени тяжести имеющихся гиперкинезов уменьшилась на 1,15 балла и составила 2,29 ± 0,1 балла (p = 0,000). После лечения ботулотоксином значительно (до 2,1 ± 0,1 балла) уменьшилась степень ограничения функциональных возможностей (p = 0,000); таким образом, ограничение функциональных возможностей расценивалось пациентами как легкое.

После лечения уменьшилась степень обеспокоенности пациентов по поводу имеющегося гиперкинеза до 2,4 ± 0,09 (p = 0,000). Значительно уменьшилось количество пациентов, которым гиперкинезы приносили страдание, хотя в определенной степени у них сохранялась обеспокоенность гиперкинезом. По данным шкалы Симпсона получено значительное уменьшение выраженности дискинезий/дистоний.

У всех пациентов отмечалось уменьшение степени выраженности гиперкинеза; не было динамики только у больного с ретроколлисом. Вместе с тем отчетливая положительная динамика наблюдалась при инъекции фокальной дистонии в случаях тортиколлиса, антеколлиса, подворота стопы. Хороший эффект также был получен у пациентов со слюнотечением, с гиперкинезами в области лба, бровей, нижней челюсти. Наименьший положительный эффект отмечался при хореоатетоидных движениях языка, что, вероятно, связано с технической сложностью инъекции.

Психологический портрет больных с нейролептическими осложнениями значительно отличался по степени выраженности отдельных его характеристик от портрета пациентов, составивших контрольную группу.

Так, в профиле шкал Гиссенского теста достоверно более выражены, прежде всего, показатели шкал «Социального одобрения» (p < 0,001) и «Социальных способностей» (p < 0,01). Больные с нейролептическими дискинезиями плохо воспринимали свою социальную репутацию, считали себя непривлекательными, робкими, застенчивыми, неспособными вызывать уважение у окружающих, добиваться поставленных целей. Они представляли себя социально слабыми, необщительными, безэмоциональными, пассивными личностями со слабой способностью к самоотдаче и длительным привязанностям. У пациентов с тардивными дискинезиями оказались более выраженными такие черты характера, как замкнутость, недоверчивость, незаинтересованность в теплых отношениях с другими, отстраненность и отгороженность от других людей со стремлением скрывать свои чувства и потребность в любви. Вместе с тем преобладающий фон настроения у них был

без грубых депрессивных проявлений и характеризовался лишь некоторой тенденцией к понижению (дистимического характера) с легким тревожным оттенком.

Анализ изложенных данных позволяет нам сделать вывод о существенном влиянии нейролептических осложнений в виде экстрапирамидных расстройств, прежде всего, на такие значимые психологические параметры, как «Социальные способности» и «Социальное одобрение». Поздние дискинезии препятствуют реализации социальных способностей, резко ограничивая самостоятельность пациентов, их социальную активность, сужают круг общения, порождая неуверенность больных в себе, своих силах, способностях; приводят к зависимости пациентов от окружающих, формируют пассивную жизненную позицию с отказом от реализации своих возможностей и потребностей. Данные обстоятельства приводят к заострению таких черт характера, как необщительность, замкнутость, недоверчивость, блокирование в себе потребностей в любви и теплых отношениях. Склонные к повышенной рефлексии, самоанализу и самокритике, больные часто испытывают подавленность, робость, досаду, у них развивается представление о своей социальной непривлекательности, неспособности вызвать у окружающих уважение.

Выявленные нами закономерности целесообразно учитывать в реабилитационном процессе с привлечением специалистов смежных областей (психологов, психотерапевтов) при проведении психокоррекционных бесед с целью преодоления страха социального неодобрения, повышения самооценки, личностной привлекательности, снижения уровня тревожности.

После проведения ботулинотерапии наблюдалось отчетливое улучшение показателей практически по всем шкалам Гиссенского опросника.

Прежде всего, при уменьшении выраженности экстрапирамидных нарушений следует отметить нормализацию настроения.

Улучшение эмоционального фона способствовало большей открытости пациентов в поведении, в общении с окружающими: они сами стали стремиться заводить новые контакты, что позволило им расширить круг общения. С увеличением объема самообслуживания и активности в повседневной жизни больные стали чувствовать себя более уверенно: более самостоятельными в быту, более инициативными; начали проявлять интерес к окружающей их обстановке; у них появилось желание ставить определенные цели и предпринимать усилия для их достижения. При этом изменилось и представление пациентов о своей социальной репутации: у них возникло желание доверять, а также ощущение, что окружающие стали относиться к ним лучше, более доброжелательно и уважительно. В то же время, несмотря на все положительные изменения, у этих больных сохранялась зависимость, склонность к подчинению.

Исходные показатели выраженности симптоматического состояния, полученные по данным опросника SCL-90 у пациентов с нейролептическими осложнениями до лечения ботулотоксином, свидетельствовали о наличии у них тревожно-депрессивных переживаний с ощущениями телесной дисфункции, внутреннего дискомфорта; чувства неполноценности, особенно в сравнении себя с окружаю-

щими; тревожно-навязчивых мыслей и фобических проявлений; подозрительности в общении со стремлением к избегающему, изолированному поведению, межличностной изоляции в социальных контактах, связанных с переживанием ощутимого дистресса. Кроме того, проведенный анализ полученных в исследовании показателей SCL-90 выявил отчетливую взаимосвязь между выраженностью симптоматической «напряженности» пациента, его полом и локализацией дискинезии (лицо-шея). Так, наиболее интенсивный дистресс отмечался у женщин с локализацией дискинезии в лице ($p < 0{,}001$), что, вероятно, связано с бóльшей значимостью внешнего облика для женщин, чем для мужчин.

Напротив, в контрольной группе пациентов (без осложнения в виде экстрапирамидных нарушений) отмечался лишь незначительный подъем показателей шкал «Депрессия», «Фобии» и «Общий индекс симптоматики» (GSI), а выраженных симптоматических нарушений вообще не было выявлено. В связи с этим состояние пациентов можно было квалифицировать как достаточно стабильное, с субклиническими проявлениями депрессивных переживаний, с легким тревожным оттенком, неуверенностью и сомнениями, что соответствует легкой степени выраженности симптоматики.

После проведения терапии ботулотоксином интенсивность и выраженность жалоб (симптоматических нарушений) у пациентов с дискинезиями существенно снизились (с умеренной степени до легкой), что отразилось в уменьшении значений по всем шкалам опросника SCL-90. Общая интенсивность выраженности симптоматики после ботулинотерапии уменьшилась с 1,15 до 0,68 балла ($p < 0{,}001$), что доказывает снижение «симптоматической загруженности» пациентов с поздними дискинезиями и эффективность применения данного метода лечения при появлении лекарственных осложнений.

Также после лечения ботулотоксином все больные основной группы отметили положительную динамику качества жизни, что отразилось в оценке ими своего состояния здоровья, ролевого функционирования (обусловленного как физическими, так и эмоциональными факторами), социального функционирования и перспектив лечения.

В целом профиль КЖ больных с нейролептическими осложнениями после проведенного лечения ботулотоксином приближался к значениям КЖ контрольной группы. Проведенное лечение способствовало улучшению качества жизни больных по всем сферам, что свидетельствует об увеличении доли положительных эмоций, улучшении самоконтроля и в целом о психологическом и физическом комфорте пациентов, получивших лечение. Они стали более социально активными, повысилась их уверенность в себе и инициативность в повседневной жизни. Также более оптимистично они стали оценивать перспективы своего здоровья.

Самостигматизация конкретного больного, порожденная имеющимися в обществе тенденциями к этикетированию любых форм инакости физического облика или поведения человека, в проведенном исследовании рассматривалась в качестве единого процесса, формирующегося под воздействием клинических

проявлений заболевания, личностной структуры и особенностей социального функционирования больного.

Следует отметить, что стигматизация неизбежна при непроизвольных гиперкинезах, т. к. пациент не в состоянии осуществить над ними контроль, подавить их, ослабить или скрыть при посторонних людях. В связи с этим непроизвольные движения вызывают выраженную социальную дезадаптацию.

С помощью опросника самостигматизации были получены следующие данные: у всех пациентов с поздними дискинезиями наблюдались выраженные проявления феномена самостигматизации, причем в большей степени это касалось представителей женского пола ($p < 0{,}001$). Очевидно, это связано с большим значением внешнего облика для женщины, ее заинтересованностью во внешней красоте, которая для нее связана с ощущением здоровья и полноценности. Непроизвольные движения у пациентов обоего пола основной группы вызывали проблемы и неловкость в общении с близкими, с друзьями, коллегами и неблизким окружением; желание свести контакты к минимуму или прекратить их. Пациенты предпочитали избегать новых знакомств, т. к. считали, что им необходимо оправдываться за свои неконтролируемые движения перед новыми знакомыми. Также непроизвольные движения мешали пациентам вести нормальный образ жизни: посещать общественные мероприятия, места культурного досуга, пользоваться общественным транспортом из-за сенситивных опасений, что на них постоянно смотрят, обсуждают и осуждают их внешний вид. Это приводило пациентов к вынужденной социальной изоляции. Пациенты испытывали дискомфорт в общении с противоположным полом, имели проблемы в сексуальной сфере, особенно это касалось лиц молодого и среднего возраста.

Феномен стигматизации имел отчетливую корреляцию с демографическими и социальными показателями. Так, чем старше были пациенты, тем меньше они испытывали стигматизацию в сексуальной сфере и в работе. Чем в более раннем возрасте появились ТНД, тем больше была выражена самостигматизация в блоках «окружающая среда», «работа», «сексуальные отношения» ($p < 0{,}05$). Стигматизировали пациентов преимущественно дискинезии в языке, периоральных мышцах и непроизвольное мигание. После проведения ботулинотерапии, направленной на уменьшение выраженности гиперкинеза, было отмечено достоверное снижение уровня стигматизации по всем этим блокам ($p = 0{,}000$).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на основании данных литературы, проведенных нами исследований и полученных результатов можно сделать следующие выводы.

У пациентов, имеющих двигательные лекарственные осложнения, выявлены определенные личностные характеристики, которые связаны с особенностями имеющихся дискинезий и проявляются в замкнутости, недоверчивости, отстраненности и отгороженности от других людей со стремлением скрывать свои чувства, а также потребность в любви и теплых отношениях. Кроме того, у них име-

ются ощущения телесной дисфункции, внутреннего дискомфорта, чувство неполноценности, особенно при сравнении себя с окружающими, а также простые фобические переживания и подозрительность в общении со стремлением к избегающему, изолированному поведению. При этом преобладающий фон настроения данных пациентов характеризуется лишь некоторой тенденцией к снижению, легким тревожным оттенком и не имеет выраженных депрессивных проявлений.

Пациенты с нейролептическими двигательными осложнениями имеют ярко выраженный феномен самостигматизации, что дополнительно усиливает их вынужденную социальную самоизоляцию, негативно отражаясь на качестве жизни.

Качество жизни у больных с нейролептическими экстрапирамидными нарушениями в целом значительно ниже профиля КЖ пациентов контрольной группы. Отягощенность состояния пациентов дискинезиями делает их неспособными к элементарному самообслуживанию в быту, приводит к быстрому истощению продуктивной деятельности, существенно ограничивает активность в повседневной жизни, препятствует общению, сужает круг социальных контактов.

Курсы ботулинотерапии способствуют улучшению качества жизни по всем сферам, что свидетельствует об увеличении общей энергии, сил, доли положительных эмоций; об улучшении самоконтроля и в целом о положительной динамике восприятия больными своего психологического и физического благополучия.

Поздние дискинезии разнообразны по своей клинической картине: наиболее часто встречаются дискинезии/дистонии в лице и шее; гораздо реже в этот процесс вовлекаются конечности и туловище больного. При этом в целом двигательные нейролептические осложнения значительно ухудшают функциональное состояние пациентов.

Факторами риска развития тардивных дискинезий, в дополнение к имеющимся представлениям в отечественной и зарубежной литературе, являются наследственная отягощенность по психическим заболеваниям и прием пролонгированных нейролептиков.

Ботулинотерапия может использоваться как эффективный метод лечения поздних нейролептических осложнений, способствуя улучшению клинического и психологического состояния пациентов, а также влияя на уменьшение выраженности самостигматизации и повышение качества их жизни ($p < 0{,}001$). Наблюдение за пациентами в катамнезе свидетельствует о сохраняющемся эффекте лечения при повторных курсах ботулинотерапии.

Многоаспектность феномена поздних двигательных лекарственно-индуцированных осложнений делает оправданным использование в формировании и проведении с пациентами лечебно-реабилитационной программы интегративного междисциплинарного подхода.

Общие практические рекомендации

1. При назначении нейролептиков необходимо учитывать все имеющиеся у пациента факторы риска развития двигательных лекарственных осложнений.

2. Пациентам с нейролептическими дискинезиями рекомендовано проведение ботулинотерапии как эффективного метода лечения таких осложнений.

3. В комплекс реабилитационных мероприятий для пациентов, имеющих тардивные нейролептические дискинезии, рекомендовано привлечение специалистов смежных областей (психологов, психотерапевтов) для проведения психокоррекционных бесед, психотерапии с целью снижения уровня тревожности, дестигматизации, повышения психосоциальной адаптации к заболеванию.

Список литературы

1. *Бойко А. С.* Клинико-биологические особенности тардивной дискинезии у больных шизофренией на фоне длительной антипсихотической терапии: дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2016.
2. *Ветохина Т. Н.* Особенности клинических проявлений и течения экстрапирамидных синдромов, вызванных приемом нейролептиков: дис. ... канд. мед. наук. — М., 2006. — С. 124.
3. *Корнетова Е. Г., Семке А. В., Дмитриева Е. Г., Бородюк Ю. Н., Бойко А.С.* Клинические и социальные факторы риска тардивной дискинезии у пациентов с шизофренией в процессе лечения антипсихотиками // Бюллетень сибирской медицины. — 2015. — Т. 14, № 1. — С. 32–39.
4. *Насырова Р. Ф., Иванов М. В., Незнанов Н. Г.* Введение в психофармакогенетику: монография. — СПб., 2015. — С. 48–94.
5. *Шток В. Н., Иванова-Смоленская И.А., Левин О.С.* Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. — М.: МЕДпресс-информ, 2002. — С. 99–103.
6. *Chakos M., Shirakawa O., Lieberman J. A. et al.* Striatal enlargement in rats chronically treated with neuroleptic // Biol. Psyhiatry. — 1998. — Vol. 44. — P. 665–684.
7. *Chen C. H., Wei F. C., Koong F. J., Hsiao K. J.* Association of Taq1 A polymorphism of dopamine D2-receptor gene and tardive dyskinesia in schizophrenia // Biol. Psyhiat. — 1997. — P. 827–829.
8. *Chong S. A., Sachdev P. S.* The epidemiology of tardive dyskinesia. — New York: Marcel Dekker Inc., 2004. — P. 318–320.
9. *DeLeon M., Jankovic J.* Clinical features and management of classic tardive dyskinesia, tardive myoclonus, tardive tremor and tourettism // Drug induced movement disorders / K. D. Sethi, ed. — New York, 2004. — P. 77–109.
10. *Faubrye A., Rash P. J., Petersen P. D. et al.* Neurological Symptoms in Pharmacotherapy of Psyhoses // Acta Psyhiatr. Scand. — 1964. — P. 10–27.
11. *Ganzini L., Heintz R. T., Hoffman R. F., Casey D. E.* The prevalence of tardive dyskinesia in neuroleptic — treated diabetics A controlled study // Arch. gen. psychiatric. — 1991. — P. 259–263.
12. *Greil W., Haag H., Rossnagl G., Riither E.* Effect of anticholinergics on tardive dyskinesia. A controlled discontinuation study // Br. J. Psychiatry. — 1984. — Vol. 145. — P. 304–310.
13. *Gunasekara N. S., Spencer C. M.* Quetiapine. A Review of its Use in Schizophrenia // CNS Drugs. — 1998. — Vol. 9, N 4. — P. 325–340.
14. *Jankovic J.* Tardive syndromes and other drug-induced movement disorders // Clin. Neuropharmacol. — 1995. — P. 11–14.
15. *Jensvold M. F., Halbreich U., Hamilton J. A.* Psychopharmacology and Women: Sex, Gender, and Hormones. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1996.
16. *Jeste D. V., Caliguri M. P.* Tardive dyskinesia // Shizophr. Bull. — 1993.— Vol. 19 (2). — P. 303–315.

17. *Jeste D. V., Wyatt R. J.* Prevention and management of tardive dyskinesia // J. Clin. Psyhiatry 1985. — Vol. 46 (4). — P. 4–18.
18. *Kane J. M., Smith J. M.* Tardive dyskinesia: prevalence and risk factors 1959 to 1979 // Arch. Gen. Psyhiat. — 1982. — P. 473–481.
19. *Klawans H. L.* Recognition and diagnosis of tardive dyskinesia // J. Clin. Psychiatry. — 1985. — Vol. 46, N 4 (Sec. 2). — P. 3–7.
20. *Khot V., Egan M. F., Hyde T. M., Wyatt R. J.* Neuroleptics and classic tardive dyskinesia // Drug-induced movement disorders / A. E. Lang, W.J Weirner, eds. — New York: Mt Kisco, Futura, 1992. — P. 121–166.
21. *Lerner V., Kaptsan A., Miodownik C. et al.* Vitamin B6 in treatment of tardive dyskinesia: a preliminary case series study // Clin. Neuropharmacol. —1999. — Vol. 22, N 4, — P. 241–243.
22. *Meats P.* Quetiapine (Seroquel): an effective and well-tolerated atypical antipsychotic // Int. J. Psychiatry in Clinical Practice. — 1997. — V. 1, N 4. — P. 231–239.
23. *Mehta S., Sethi K.* Drug-induced movement disorders // Movement Disorders in Neurologic and Systemic Disease / W. Poewe, J. Jankovic, eds.— Cambridge: Cambridge University Press, 2014. — P. 203–220.
24. *Mena M. A., Yebenes J. G.* Drug induced parkinsonism. — November 2006. — P. 201–202.
25. *Mentzel C. L., Tenback D. E., Tijssen M. A., Visser-Vindewalle V. E., van Harten P. M.* Efficacy and safety of deep brain stimulation in patients with medication-induced tadive dyskinesia and/or dystonia: a systematic review // J. Clin. Psyhiatry. — 2012. — Vol. 73 (11). — P. 1434–1438.
26. *Morgan J. C., Harrison M. B.* Antiepileptics // Drug induced movement disorders / S. E. Factor, A. E. Lang, W. J. Weiner, eds. — 2nd ed. — Maiden: Blackwell Futura, 2005. — P. 408–429.
27. *Nausieda P. A., Koller W. C., Weiner W. J., Klawans H. L.* Chorea induced by oral contraceptives // Neurology. — 1979. — Vol. 29. — P. 1605–1609.
28. *Nguyen N., Pradel V., Micallef J., Montastruc J. L., Blin O. L.* Drug induced Parkinson syndromes // Therapie. — 2004. — P. 185–196.
29. *Segman R. H., Lerer B.* Age and relationship of dopamine D3, serotonin 2c and serotonin 2a receptors genes to abnormal involuntary movements in chronic schizophrenia // Mol. Psyhiat. — 2002. — P. 137–139.
30. *Shedlack K. J. et al.* Rapidly prodressive tardive dyskinesia in AIDS // Biol. Psychiatry. — 1994. — Vol. 35. — P. 147–148.
31. *Schonecker M.* Paroxysmal dyskinesia as the effect of megaphen. Nervenarzt. — 1957. — Vol. 28 (12). — P. 550–553 [Article in German].
32. *Streen V. M., Lovilie R., MacEwan T., McCreadie R. G.* Dopamine D3-receptor gene variant and susceptibility to tardive dyskinesia in schizophrenic patients // Mol. Pssyhiat. — 1997. — P. 139–145.
33. *Thobois S., Xie J., Mollion H., Benatru I., Broussolle E.* Adrafinil-induced orofacial dyskinesia // Mov. Disord. — 2004. — Vol. 19. — P. 965–966.
34. *Woerner M. G., Alvir J. M., Saltz B. M. et al.* Prospective study of tardive dyskinesia in the elderly: rates and risk factors // Am. J. Psyhiatri. — 1998. — Vol. 155. — P. 1521–1528.
35. *Woerner M. G., Kane J. L., Weinhold P.* Incidence of tardive dyskinesia: five year data from a prospective study // Psychofarmacological Bull. — 1984. — P. 87–89.
36. *Woerner M. G., Saltz B. L., Kane J. L.* Diabetes and development of tardive dyskinesia // Am. J. Ppsiychiat. — 1993. — P. 966–968.
37. *Woogen S., Graham J., Angrist B.* A tardive dyskinesia-like syndrome after amitriptyline treatment // J. Clin. Psychopharmacol. — 1981. —Vol. 1. — P. 34–36.
38. *Xiang Y. T.* Tardive dyskinesia in the treatment of schizophrenia: the findings of the Research on Asian Psychotropic Prescription Pattern (REAP) survey (2001–2009). — P. 382–387.

39. *Yonkers K. A., Hamilton J. A.* Psychotropic medications // Review of Psychiatry / J. M. Oldham, M. B. Riba, eds. — Washington, DC: American Psychiatric Press, 1995. — Vol. 14. — P. 307–332.
40. *Zhang Z., Zhang X., Hou G., Sha W., Reynolds G. P.* The increased activity of plasma manganese superoxide dismutase in tardive dyskinesia is unrelated to the Ala-9Val polymorphism // J. Pssychiatr. Res. — 2002. — Vol. 36. — P. 317–324.

Список сокращений

КЖ — качество жизни

ПЭС — поздние экстрапирамидные синдромы

СпД — спонтанная дискинезия

ТД — тардивная дискинезия

ТНД — тардивная нейролептическая дискинезия

VMAT — везикулярный переносчик моноаминов

БЕЗОПАСНОСТЬ ПРИМЕНЕНИЯ ЭЛЕКТРОСУДОРОЖНОЙ ТЕРАПИИ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

М. В. Иванов, Д. С. Зубов

ВВЕДЕНИЕ

Значительный прогресс, достигнутый в области биологической психиатрии и психофармакологии на протяжении последних десятилетий, во многом нивелируется высокой распространенностью терапевтической резистентности. Так, в 1966 году, всего через 10 лет после внедрения антипсихотиков в терапевтическую практику, доля пациентов, не реагирующих на проводимое лечение, достигала 30% [Kane et al., 1993]. По современным оценкам, у 30–60% пациентов, страдающих шизофренией, и в среднем у 40% пациентов, страдающих рекуррентным депрессивным расстройством, диагностируется терапевтическая резистентность [Fabbri et al., 2019], что является крайне высоким показателем, напрямую влияющим не только на актуальную терапевтическую тактику, но и на социально-экономические аспекты [Conley et al., 1997; Мосолов С. Н., 2002; Solanki et al., 2009; Zervas et al., 2012; Miamoto et al., 2015].

«Золотым стандартом» и наиболее часто применяемым методом для преодоления терапевтической резистентности у больных шизофренией, как и в предыдущие десятилетия, по-прежнему остается использование клозапина в высоких и максимальных терапевтических дозах, достигающих 1000 мг/сут [Kane et al., 1988; Meltzer et al., 1989; Rosenheck et al., 1997]. Частота использования данной терапевтической тактики достигает 40% среди всех назначений атипичных антипсихотических средств [Englisch et al., 2012]. Несмотря на широкое применение, эффективность данного терапевтического подхода невысока. Так, число пациентов, не реагирующих на терапию клозапином, достигает 40–70% [Mossaheb et al., 2012].

Другим широко распространенным методом терапии резистентных форм психических расстройств является т. н. аугментация, или одновременное назначение нескольких лекарственных средств (ЛС) из разных фармакологических групп. Согласно данным ряда авторов, около 70% пациентов получают антипсихотические средства в сочетании с другими психотропными препаратами [Englisch et al., 2012]. Несмотря на широкую распространенность в клинической практике подобного подхода к преодолению терапевтической резистентности, результаты метаанализов, изучавших эффективность различных стратегий аугментации у резистентных пациентов, не реагировавших на терапию клозапином, выявили, что сочетанное использование психотропных препаратов из разных фармакологических групп не обнаруживает преимуществ по сравнению с монотерапией психотропными средствами [Dold et al., 2014]; так, значимое улучшение психического состояния было отмечено лишь в 4 работах из

46 проанализированных [Siskind et al., 2018]. В то же время одновременное назначение нескольких антипсихотических средств нередко приводит к развитию и потенцированию побочных эффектов, в особенности таких, как экстрапирамидные симптомы и метаболические нарушения. При этом полипрагмазия в 6,5 раза более затратна экономически [CADTH 2012; Ortiz-Orendain et al., 2017]. Стоит учитывать также и то, что сочетанное применение лекарственных средств нередко оказывается эффективным лишь на короткий период [Ortiz-Orendain et al., 2017].

Учитывая спорную клиническую эффективность и недостаточную безопасность известных медикаментозных противорезистентных тактик, все большую актуальность приобретает такой метод терапии резистентных состояний, как электросудорожная терапия (ЭСТ). Использование ЭСТ при расстройствах шизофренического спектра, по данным ряда авторов, способствует формированию ремиссионных состояний в 55–86% [Fink et al., 2007; Greenhalgh et al., 2005], а положительный ответ отсутствует только у 10% пациентов [Dabrowski et al., 2012]. Эффективность при терапии депрессии может достигать до 80–90% [Незнанов и др., 2012].

Использование электросудорожной терапии до сегодняшнего дня остается активно обсуждаемой проблемой, вызывающей большое количество споров, неоднозначных мнений и откровенно негативных и стигматизирующих установок как в обществе в целом, так и в профессиональной медицинской среде. Так, в США лишь 8% психиатров используют этот метод в своей практике [Payne et al., 2009]. Согласно опросу, проведенному среди студентов медицинских вузов США и Великобритании, 30% из них считают ЭСТ вариантом наказания и относятся к методу негативно, а 40% — отмечают «злоупотребление ЭСТ психиатрами» [McFarquhar et al., 2008]. В Российской Федерации каждый пятый врач считает ЭСТ морально устаревшим, болезненным методом лечения, а каждый второй — уверен, что из-за своей опасности этот метод может вызвать повреждения головного мозга и привести к смерти пациента [Голенков, 2011].

Вместе с тем несомненно заслуживают внимания полученные к настоящему времени данные, свидетельствующие о том, что ЭСТ не вызывает структурных повреждений головного мозга [Baghai et al., 2008]. Также результаты специально проведенных исследований свидетельствуют о том, что смертность при проведении ЭСТ составляет менее 0,001%, или 1 на 73 440 пациентов [Watts et al., 2011]. Согласно современным представлениям, ЭСТ может считаться одним из самых безопасных методов противорезистентной терапии, обладающим хорошей переносимостью и не имеющим абсолютных противопоказаний для применения [Andrade et al., 2016].

Во многом ограниченность применения электросудорожной терапии связана с высокой стигматизацией и недостаточной осведомленностью врачей-психиатров о безопасных тактиках применения данной методики. В настоящих методических рекомендациях отражены основные вопросы безопасного применения электросудорожной терапии в современной психиатрической практике.

Показания и противопоказания для применения ЭСТ

Показания для проведения процедуры ЭСТ

Современный спектр показаний для проведения электросудорожной терапии представлен следующим образом [Baghai et al., 2008]:

Терапия первой линии

- злокачественный нейролептический синдром;
- фебрильная кататония;
- тяжелые психотические депрессии и шизоаффективные психозы (отказ от приема пищи, высокий риск суицида, депрессивный ступор);
- шизофрения (выраженная психопродуктивная симптоматика, угрожающая жизни пациента или окружающих);
- непереносимость психотропных препаратов.

Терапия второй линии

Терапевтически резистентные состояния при следующих заболеваниях:

- рекуррентное депрессивное расстройство и депрессивные эпизоды;
- шизофрения;
- шизоаффективные психозы;
- биполярное аффективное расстройство (в т. ч. мания);
- органическое аффективное расстройство, сопровождающееся депрессией или психотическими симптомами.

Терапия резерва

Терапевтически резистентные состояния при следующих заболеваниях:

- обсессивно-компульсивное расстройство;
- поздняя дискинезия;
- синдром Жиля де ля Туретта;
- эпилепсия;
- болезнь Паркинсона.

Противопоказания для проведения процедуры ЭСТ

Абсолютные противопоказания для проведения процедуры ЭСТ отсутствуют [Нельсон, 2005]. Единственным относительным противопоказанием для проведения ЭСТ является наличие большой нестабильной внутричерепной опухоли (или другого объемного процесса) с выраженным повышением внутричерепного давления и высоким риском вклинения ствола в большое затылочное отверстие.

Однако существует ряд факторов риска при проведении ЭСТ, когда необходимо соблюдать осторожность при проведении процедур:

- аневризма церебрального сосуда;
- острое нарушение мозгового кровообращения;
- субдуральное кровоизлияние;
- опухоли мозга;
- черепно-мозговые травмы, в т. ч. состояния после нейрохирургических операций;

- тяжелая сердечно-сосудистая патология: ИБС, ГБ II–III ст., ревматическое поражение сердца, аневризмы сердца и аорты, пороки сердца, застойная сердечная недостаточность, состояния после кардиохирургических операций;
- бронхиальная астма и хронические обструктивные заболевания легких;
- онкологические заболевания;
- глаукома и состояния после глазных операций;
- переломы длинных трубчатых костей;
- остеопороз.

Побочные эффекты ЭСТ

ЭСТ является безопасной процедурой и сопровождается достаточно низким риском развития побочных эффектов, наиболее часто встречающиеся из них являются кратковременными и, как правило, субъективно легко переносимыми пациентами. Основные побочные эффекты ЭСТ представлены следующим образом [Semkovska et al., 2019; Moksnes et al., 2010; Andrade et al., 2016]:

- головная боль (от 26 до 85% от общего числа побочных эффектов);
- головокружение;
- тошнота/рвота;
- кратковременное оглушение (до 10–30 минут);
- миалгии;
- пролонгированный судорожный приступ (1–2%);
- мнестические расстройства (около 0,5% от общего числа побочных эффектов) — в основном, кратковременная ретроградная амнезия (купирующаяся в течение 2 недель).

Необходимо учитывать, что диагностика и оценка выраженности различных нежелательных реакций на фоне проведения процедур ЭСТ с сопутствующей фармакотерапией является обязательной. Для облегчения выявления побочных эффектов и контроля их выраженности возможно использование специализированных рейтинговых шкал, например шкалы оценки побочных эффектов UKU Side Effects Rating Scale [Lingjærde O. et al., 1987]. Данная рейтинговая шкала позволяет разделить побочные эффекты по четырем основным группам (психические, неврологические вегетативные и автономные побочные эффекты) и проводить их балльную оценку (от 0 до 3) в произвольных временных точках. Подобная тактика дает возможность минимизировать риск развития и выраженность побочных эффектов на всех этапах курса электросудорожной терапии.

Лабораторные исследования как маркеры эффективности и безопасности ЭСТ

На сегодняшний день в мировой психиатрической практике не существует единых стандартизированных лабораторных методов диагностики эффективности и безопасности того или иного способа биологической терапии психических расстройств, а известные диагностические тактики основываются на превалировании клинического метода оценки состояния пациента (путем наблюдения,

использования специализированных рейтинговых шкал, способных объективизировать терапевтический ответ и актуальный спектр побочных явлений) над лабораторно-инструментальными. Во многом сложившаяся практика связана с недостатком данных об этиопатогенезе психических расстройств, также как и с находящимися на уровне гипотез биохимическими механизмами действия электросудорожной терапии.

Рутинные лабораторные исследования, такие как общий анализ крови с оценкой лейкоцитарной формулы, биохимический анализ крови (общий уровень глюкозы, печеночных ферментов и др.), общий анализ мочи не могут выступать в качестве «маркеров» эффективности и безопасности ЭСТ, но необходимы в первую очередь для возможности оценки общесоматического состояния пациента и способны продемонстрировать его ухудшение в случае наличия острой или хронической соматической патологии, развития нежелательных реакций на лекарственные средства (гематологические, метаболические и др.), поэтому должны проводиться в стандартные для психиатрических ЛПУ сроки, регулируемые актуальными приказами МЗ РФ.

При этом, в соответствии с актуальными литературными данными, можно выделить определенные биологические маркеры, способные в той или иной степени продемонстрировать на фоне применения ЭСТ как ее эффективность, так и возможные «патологические» реакции, главным образом реакции повреждения и/или воспаления различных тканей ЦНС и головного мозга в частности.

Мозговой нейротрофический фактор (BDNF)

Помимо традиционных гипотез, связанных с воздействием ЭСТ на нейромедиаторные системы (дофаминергическую, серотонинергическую, ГАМК-эргическую и др.), а также способность ЭСТ приводить к значительным нейрогуморальным и энодкринным изменениям, большое число авторов связывает терапевтический эффект ЭСТ с влиянием на систему нейротрофинов (специфических нейропротекторных белков, поддерживающих нормальное развитие, рост и функционирование нейронов), регулирующих процессы апоптоза и опосредованно участвующих в синаптической активности. Считается, что ЭСТ влияет на уровень наиболее исследуемого представителя этой группы — мозгового нейротрофического фактора (BDNF) — путем усиления его синтеза и высвобождения, что в последующем ведет к усилению нейротрансмиссии, активации нейротрофических и нейропротективных процессов в ЦНС [Shimizu et al., 2003; Li et al., 2016]. Имеются данные, что экспрессия генов, а также общий уровень BDNF у пациентов, страдающих шизофренией с выявленной терапевтической резистентностью, значительно ниже, чем у больных без этого осложнения [Yamamori et al., 2013, Bilgen et al., 2014]. ЭСТ оказывает стимулирующий эффект и ведет к усилению синтеза нейротрофинов, в частности BDNF, при различных нозологиях [Li et al., 2016].

Примечательна хорошая способность BDNF преодолевать гематоэнцефалический барьер, в связи с чем его концентрация в кровяном русле практически

идентична таковой в головном мозге, что имеет важное значение для лабораторной диагностики и заметно облегчает ее [Akyol et al., 2015].

В связи с большим количеством задач, возложенных на этот белок в ЦНС, BDNF, теоретически, может выступать в роли биологического маркера, характеризующего нормальное функционирование нейрональных и глиальных клеток, а также демонстрировать отсутствие повреждающего воздействия ЭСТ на ткани головного мозга. Выделить значение «клинической нормы» для данного показателя затруднительно, но заметные отклонения концентрации BDNF у каждого конкретного пациента в разных временных точках (например, до начала процедур ЭСТ, во время и после их завершения) могут свидетельствовать о тех или иных изменениях в «нейротрофиновой» системе.

Биологические маркеры воспаления и повреждения

Причинами развития терапевтической резистентности при различных психических расстройствах могут выступать разнообразные нарушения функционирования иммунной системы, приводящие к воспалительным реакциям, оказывающим прямое или опосредованное влияние на те или иные функции клеток ЦНС.

Одними из биологических маркеров, способных продемонстрировать воспалительные реакции в ЦНС, являются цитокины — гормоноподобные белки, управляющие развитием и гомеостазом иммунной системы, регулирующие рост и дифференциацию клеток, а также процессы апоптоза [Howard, 2013]. Высвобождение большого числа провоспалительных цитокинов (IL1, IL2, IL6, IL8 TNF-alpha) ведет к повреждению дендритов, апоптозу нейронов и олигодендроцитов [Monji et al., 2009]. Помимо про- и противовоспалительных функций цитокины также выполняют и сигнальные функции, стимулирующие синтез дофамина и глутамата, а также их захват в соответствующих синапсах [Howard, 2013; Monji et al., 2009]. У пациентов, страдающих психическими расстройствами, осложненными терапевтической резистентностью, отмечается повышенный уровень провоспалительных цитокинов в плазме крови [Lin et al., 1998]. При использовании ЭСТ может отмечаться снижение уровня провоспалительных цитокинов и усиление выработки противовоспалительных цитокинов (IL4, IL10), что будет свидетельствовать об иммуномодулирующем эффекте ЭСТ и демонстрировать безопасность его применения [Zincir et al., 2016].

Несмотря на свою неспецифичность, может оказаться полезной лабораторная диагностика уровня С-реактивного белка, увеличение синтеза которого может свидетельствовать как о воспалительных реакциях, так и приводить к усилению синтеза провоспалительных цитокинов [Smith et al., 2007]. Повышение уровня С-реактивного белка выше 10 мг/л непосредственно после проведения процедуры ЭСТ (через 30 минут — 24 часа), при отсутствии хронических воспалительных процессов и референсном значении этого показателя до начала курса процедур, способно свидетельствовать о наличии воспалительной реакции и может потребовать обратить на себя внимание клинициста [Giltay et al., 2008].

Полезной может оказаться лабораторная диагностика концентрации в крови креатинкиназы (КК), повышение уровня которой в крови обнаруживается при некоторых цереброваскулярных заболеваниях и судорожных синдромах. Непосредственно после проведения процедуры ЭСТ возможно незначительное повышение уровня общей КК выше референсных значений (25–200 МЕ/л для мужчин, 25–170 МЕ/л для женщин), однако в подобном случае необходима дополнительная диагностика изоферментов данного биомаркера: мышечного (КК-ММ), мозгового (КК-ББ) и мышечного-мозгового (КК-МБ) [Giltay et al., 2008]. Как правило, незначительное увеличение концентрации КК будет обусловлено не выраженным подъемом уровня КК-ММ на фоне развития судорожного приступа и высвобождения фермента из скелетной мускулатры, но не увеличения уровня КК-ББ/КК-МБ [Giltay et al., 2008].

В комплексе с другими биологическими маркерами определенной информативностью во время проведения процедур ЭСТ может обладать оценка концентрации уровня аланинаминотрансферазы (АЛТ, референсные значения 5–45 МЕ/л) и аспартатаминотрансферазы (АСТ, референсные значения 5–40 МЕ/л), которая помимо демонстрации нарушений функций печени может отслеживаться и при других патологических состояниях, в частности при травме головы (АСТ) [Giltay et al., 2008].

Более репрезентативным биомаркером повреждения ЦНС является S100B — специфичный белок астроцитарной глии, уровень которого в крови имеет тенденцию к значительному увеличению при различных видах нейродегенерации и нейродеструкции [Battista et al., 2015]. Электросудорожная терапия не оказывает влияния на концентрацию S100B, то есть не вызывает структурных повреждений глиальной ткани, но данный биологический показатель может быть рекомендован к мониторированию как высокочувствительный и информативный [Kranaster at al., 2014]. Референсные значения для белка S100B составляют 0–0,011 мкг/л. Наиболее достоверный временной интервал для отслеживания концентрации S100B находится между 30 и ~90 минутами после проведения процедуры [Ghanem et al., 2001; Townend et al., 2006].

Специфичным биологическим маркером повреждения ЦНС является нейронспецифическая энолаза (NSE, референсные значения: 0–16,3 нг/мл) — фермент, содержащийся в нейронах ЦНС, концентрация которого значительно повышается при любых травматических воздействиях на ткани головного мозга [Mrozek et al., 2014]. ЭСТ является безопасным методом терапии и не приводит к увеличению концентрации NSE, что демонстрирует отсутствие повреждения нейрональных клеток, однако повышение концентрации данного показателя может быть очень информативным [Palmio et al., 2010]. Исследование желательно осуществлять в интервале 1–24 часа, но не позднее 48 часов после проведения процедуры.

Следует отметить, что лабораторная диагностика при помощи представленных в рекомендациях биологических маркеров должна рассматриваться исключительно в качестве дополнения к используемым врачом-психиатром методам оценки психического и соматического состояния пациентов, страдающих психическими расстройствами и получающих курс электросудорожной терапии.

Фармакотерапия и ЭСТ

Использование электросудорожной терапии при различных нозологиях не является показанием для отмены большей части препаратов основной курсовой терапии. При этом на всех этапах применения ЭСТ (подготовка к проведению, во время проведения процедур, после окончания курса ЭСТ) в первую очередь следует обращать внимание на целесообразность использования того или иного психотропного лекарственного средства или их комбинации, и при отсутствии прямых показаний к применению препарата, отсутствии значимого клинического эффекта, наличии риска развития осложнений при сочетании тех или иных ЛС желательна минимизация фармакологической нагрузки. Также необходимо уделять внимание психотропным ЛС, способным оказывать значительное влияние на порог судорожной активности, как путем его повышения, так и снижения. В целом, ЭСТ хорошо сочетается с большей частью лекарственных средств, используемых в современной психиатрической практике.

ЭСТ и антипсихотические средства

Принято считать, что использование ЭСТ в комбинации с антипсихотиками более эффективно, чем монотерапия последними [Braga et al., 2005]. Традиционно более эффективным и безопасным считается совместное использовании ЭСТ и атипичных антипсихотиков [Nothdurfter et al., 2006; Peck et al., 2010]. Среди препаратов данной группы наибольший эффект отмечается при совместном назначении клозапина и электросудорожной терапии, тогда положительный ответ отмечается у 37,5–100% пациентов [Grover et al., 2015], в то время как число пациентов, не реагирующих на монотерапию клозапином, даже в высоких дозировках, на сегодняшний день оценивается в 40–70%, или примерно в 2/3 всех больных, получающих препарат [Mossaheb et al., 2012].

Перед проведением курса ЭСТ дозировка клозапина должна быть снижена, так как препарат обладает способностью снижать порог судорожной активности, в особенности при высоких дозировках (более 600 мг/сут), схожий эффект наблюдается у оланзапина [Gazdag et al., 2004]. Обратный эффект отмечается при использовании кветиапина, обладающего определенным противосудорожным действием [Gazdag et al., 2004]. Среди нежелательных реакций, возникающих на фоне использования ЭСТ в сочетании с клозапином, наиболее часто развивается артериальная гипертензия [Grover et al., 2017].

Хорошая эффективность и переносимость отмечается при совместном применении ЭСТ и арипипразола в среднетерапевтических дозировках, а влияние препарата на судорожную активность незначительно [Lopez-Garcia et al., 2009]. Комбинированное применение ЭСТ и аугментации клозапином в сочетании с арипипразолом достаточно безопасно и может приводить к редукции как позитивной, так и негативной психопатологической симптоматики, а также улучшать когнитивное функционирование пациента [Rayikanti et al., 2017].

Использование ЭСТ и рисперидона считается эффективным и безопасным и способно более выраженно улучшать когнитивное функционирование пациен-

та, чем монотерапия данным ЛС [Yang et al., 2016]. Также безопасно использование ЭСТ в сочетании с зипрасидоном в среднетерапевтических дозировках [Masdrakis et al., 2010].

Использование типичных антипсихотиков в сочетании с ЭСТ возможно, но способно снижать порог судорожной активности (в особенности, хлорпромазин) и приводить к пролонгации судорожного приступа [Nothdurfter et al., 2006]. Следует обращать внимание на антихолинергические и антиадренергические эффекты типичных антипсихотических средств и с осторожностью использовать их с препаратами для общей анестезии [Nothdurfter et al., 2006; Peck et al., 2010].

После окончания курса процедур ЭСТ использование актуального антипсихотического препарата или их комбинации должно быть продолжено [APA 2001].

ЭСТ и антидепрессанты

Комбинированное использование ЭСТ и антидепрессантов является безопасным и эффективным [Ward et al., 2018].

Эффективность комбинированного применения ЭСТ и антидепрессантов достоверно выше, чем монотерапия данными ЛС [UK ECT Review Group 2003; Song et al. 2015]. Применение антидепрессантов в малых или стандартных курсовых дозах, при наличии клинических показаний, способно минимизировать риск возникновения когнитивных побочных эффектов от ЭСТ [Song et al., 2015].

Несмотря на высокую эффективность и безопасность сочетанного применения ЭСТ и антидепрессантов, необходимо иметь в виду некоторые особенности использования подобной комбинации. Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и норадреналина (СИОЗСН) иногда могут снижать порог судорожной активности, но практически не оказывают влияния на длительность судорожного приступа [Peck et al., 2010; Naguib et al., 2002]. Учитывая значительное влияние ЭСТ на серотонинергическую систему, которое считают одним из потенциальных механизмов действия этого метода терапии, следует обращать внимание на побочные эффекты, развивающиеся при одновременном применении ЭСТ и СИОЗС, в особенности флуоксетина, пароксетина, с целью предупреждения развития серотонинового синдрома [Klysner et al., 2014]. Использование высоких дозировок венлафаксина должно сопровождаться оценкой функционального состояния сердечно-сосудистой системы пациента, так как в сочетании с пропофолом повышается риск развития асистолии [Peck et al., 2010; Naguib et al., 2002].

Эффективным и безопасным является использование в сочетании с ЭСТ часто применяемых при тяжелых депрессивных состояниях трициклических антидепрессантов (ТЦА). ТЦА обладают хорошей переносимостью и при комбинированном использовании ЭСТ могут снижать выраженность некоторых побочных эффектов, не оказывая выраженного влияния на длительность судорожного приступа [Peck et al., 2010; Naguib et al., 2002; Dursun et al., 2001; Taylor, 2007; Zolezzi, 2016]. При этом, теоретически, препараты данной группы могут снижать порог судорожной активности, вызывать гипертензивные реакции и потенциировать

кардиологические побочные эффекты препаратов для наркоза, поэтому все же желательно снижение их дозировок на период проведения курса процедур ЭСТ, но не резкая отмена с целью предупреждения холинергичского синдрома [Peck et al., 2010; Naguib et al., 2002; Taylor, 2007; Zolezzi, 2016].

Использование ЭСТ в сочетании с ингибиторами моноаминоксидазы (ИМАО) возможно при их эффективности в индивидуальном случае, но сопровождается всеми ограничениями, характерными для применения препаратов этой фармакологической группы [Dolenc et al., 2004]. Следует избегать назначения ЛС, обладающих выраженной симпатомиметической активностью, в связи с повышенным риском развития гипертонических кризов, в том числе недопустимо использование кетамина в качестве препарата для наркоза [Peck et al., 2010; Naguib et al., 2002].

Применение антидепрессантов, также как антипсихотиков, рекомендовано продолжить после окончания курса процедур ЭСТ [APA, 2001]. Однако после ЭСТ прежняя терапия, как правило, оказывается неэффективной, в связи с чем требуется разработка соответствующей фармакологической тактики [Мазо и др., 2008]. У пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством особое внимание следует уделять сохранению адекватной поддерживающей терапии антидепрессантами на протяжении как минимум 6 месяцев после завершения ЭСТ, когда риск развития рецидива является самым высоким и может достигать 40% при сохранении адекватной поддерживающей терапии и 80% без таковой [Jelovac et al., 2013].

ЭСТ и антиконвульсанты/нормотимики

Сочетанное использование ЭСТ и антиконвульсантов не может быть рекомендовано к применению, однако является допустимым в индивидуальных случаях, так как препараты данной группы обладают противоэпилептической (противосудорожной) активностью и значительно увеличивают порог судорожной активности, что может негативно сказываться на эффекте ЭСТ [Zolezzi, 2016].

В целом, при использовании ЭСТ предпочтительна отмена или значительное снижение дозировок антиконвульсантов.

Применение карбамазепина в сочетании с ЭСТ может приводить к необходимости использования более высоких показателей электрического воздействия, сокращению длительности судорожного приступа, а также к необходимости назначения более высоких дозировок миорелаксантов (в особенности при долговременном приеме препарата) [Naguib et al., 2002; Sienaert et al., 2007; Hizli et al., 2014]. Имеются данные о возможности развития умеренной постиктальной спутанности на фоне комбинированного использования ЭСТ и карбамазепина [Sienaert et al., 2007]. Рекомендована планомерная отмена препарата перед проведением курса процедур ЭСТ или снижение дозировок.

Вальпроаты в сочетании с ЭСТ, как и карбамазепин, повышают порог судорожной активности, снижают выраженность судорожного приступа вплоть до затруднений в его диагностировании [Sienaert et al., 2007]. На фоне применения вальпроатов общеанестетическое действие может наступать на более низких до-

зировках пропофола, чем без их использования [Naguib et al., 2002]. Перед проведением курса процедур ЭСТ препарат должен быть планомерно отменен, или его дозировка должна быть существенно снижена.

Более безопасным антиконвульсантом с нормотимической активностью является ламотриджин. Теоретически, препарат вызывает задержку возникновения судорожного приступа, повышает порог судорожной активности, однако на практике влияние на судорожную активность минимально [Sienaert et al., 2011]. Таким образом, использование препарата допустимо при наличии показаний, подтвержденного улучшения клинического состояния пациента на фоне его применения и отсутствии влияния на характер судорожного приступа при проведении ЭСТ.

Комбинированное применение лития и электросудорожной терапии является небезопасным, несмотря на отсутствие у препарата прямого противосудорожного эффекта. ЭСТ может усиливать токсический эффект лития, вероятно из-за улучшения проницаемости гематоэнцефалического барьера, в связи с чем его использование может приводить к увеличению длительности судорожного приступа, постиктальному оглушению, потенциальному развитию делирия, пролонгации эффектов миорелаксантов [Sartorius et al., 2006, Dolenc et al., 2005]. Токсическое действие лития на фоне проведения процедур ЭСТ не всегда может коррелировать с увеличением его концентрации в крови, но это возможно, поэтому в случае использования лития необходим лабораторный лекарственный мониторинг, а также сохранение концентрации в пределах минимальной терапевтической и отсутствие приема препарата в течение 24 часов до проведения процедуры ЭСТ [Sartorius et al., 2006; Dolenc et al., 2005]. Следует иметь в виду, что риск использования лития в сочетании с ЭСТ заметно перевешивает потенциальный терапевтический эффект, в связи с чем отмена препарата предпочтительна.

ЭСТ и бензодиазепины

Одновременное назначение ЭСТ и бензодиазепинов не рекомендовано. Препараты увеличивают порог судорожной активности, снижают продолжительность судорожного приступа и в целом эффективность электросудорожной терапии, их назначение может потребовать более высоких доз электрического воздействия, а также коррекции дозировки средств для общей анестезии [Peck et al., 2010; Naguib et al., 2002; Zolezzi, 2016]. При использовании бензодиазепинов в сочетании с ЭСТ возможно усиление седативных и когнитивных побочных эффектов [Zolezzi, 2016]. Перед проведением процедур ЭСТ рекомендована полная отмена ЛС, относящихся к бензодиазепинам.

Необходимо ограничивать назначение ЛС, не рекомендованных при проведении процедур ЭСТ без острой необходимости, а также проводить постоянную клиническую оценку психического и соматического состояния пациента, осуществлять мониторинг потенциальных и актуальных побочных эффектов.

Таким образом, использование электросудорожной терапии в сочетании с лекарственными средствами различных фармакологических групп должно

основываться на индивидуальном подходе к каждому пациенту, наличии четких клинических показаний для назначения того или иного препарата, особенно внимательной оценке параметра «польза/риск», тесном взаимодействии врача-психиатра с врачом-анестезиологом на всех этапах проведения процедур ЭСТ.

Список литературы

1. *Kane J. M., Marder S. R.* Psychopharmacologic treatment of schizophrenia // Schizophr. Bull. — 1993. — N 19. — P. 287–302. https://doi.org/10.1093/schbul/19.2.287
2. *Fabbri C., Corponi F., Souery D., Kasper S., Montgomery S., Zohar J., Rujescu D., Mendlewicz J., Serretti A.* The Genetics of Treatment-Resistant Depression: A Critical Review and Future Perspectives // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2019. — N 22 (2). — P. 93–104.
3. *Conley R. R., Buchanan R. W.* Evaluation of treatment-resistant schizophrenia // Schizophr Bull. — 1997. — N 23 (4). — P. 663–674. https://doi.org/10.1093/schbul/23.4.663
4. *Мосолов С. Н.* Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2002. — Т. 4.
5. *Solanki R. K., Singh P., Munshi D.* Current perspectives in the treatment of resistant schizophrenia // Indian J. Psychiatry. — 2009. — N 51 (4). — P. 254–260. https://doi.org/10.4103/0019–5545.58289
6. *Zervas I. M., Theleritis C., Soldatos C. R.* Using ECT in schizophrenia: a review from a clinical perspective // World J. Biol. Psychiatry. — 2012. — N 13 (2). — P. 96–105. https://doi.org/10.3109/15622975.2011.564653
7. *Miyamoto S., Jarskog L. F., Fleischhacker W. W.* Schizophrenia: when clozapine fails // CurrOpin Psychiatry. — 2015. — N 28 (3). — P. 243–248. https://doi.org/10.1097/yco.0000000000000159
8. *Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // Arch Gen Psychiatry. — 1988. — N 45. — P. 789–796. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1988.01800330013001 / https://doi.org/10.1007/bf00442561
9. *Meltzer H.* Duration of a clozapine trial in neuroleptic-resistant schizophrenia // Arch. Gen. Psychiatry. — 1989. — N 46. — P. 672. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810070098017
10. *Rosenheck R., Cramer J., Xu W., Thomas J., Henderson W., Frisman L., Fye C., Charney D.* A comparison of clozapine and haloperidol in hospitalized patients with refractory schizophrenia // Department of Veterans Affairs Cooperative Study Group on Clozapine in Refractory Schizophrenia // N. Engl. J. Med. — 1997. — N 337. — P. 809–815. https://doi.org/10.1056/nejm199709183371202
11. *Englisch S., Zink M.* Treatment-resistant Schizophrenia: Evidence-based Strategies // Mens Sana Monogr. — 2012. — N 10 (1). — P. 20–32. https://doi.org/10.4103/0973–1229.91588
12. *Mossaheb N., Kaufmann R. M.* Role of aripiprazole in treatment-resistant schizophrenia // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2012. — N 8. — P. 235–244. https://doi.org/10.2147/ndt.s13830
13. *Dold M., Leucht S. et al.* Pharmacotherapy of treatment-resistant schizophrenia: a clinical perspective // Evid. Based Ment. Health. — 2014. — N 17 (2). — P. 33–37. https://doi.org/10.1136/eb-2014–101813
14. *Siskind D. J., Lee M., Ravindran A., Zhang Q., Ma E., Motamarri B., Kisely S.* Augmentation strategies for clozapine refractory schizophrenia: A systematic review and meta-analysis // Aust. N. Z. J. Psychiatry. — 2018. — N 52 (8). — P. 51–67. https://doi.org/10.1177/0004867418772351
15. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health Combination and High-Dose Atypical Antipsychotic Therapy in Patients with Schizophrenia: Systematic Review // CADTH Technol. Overv. — 2012. — N 2 (3). — P. 2301.
16. *Ortiz-Orendain J., Castiello-de Obeso S., Colunga-Lozano L.E, Hu Y., Maayan N., Adams C.* Antipsychotic combinations for schizophrenia // The Cochrane Database of Systematic

Reviews. — 2017. — N 6. https://doi.org/10.1093/schbul/sbx153 https://doi.org/10.1002/14651858.cd009005.pub2
17. *Fink M., Taylor M. A.* Electroconvulsive Therapy Evidence and Challenge // JAMA. — 2007. — N 298 (3). — P. 330–332. https://doi.org/10.1001/jama.298.3.330
18. *Greenhalgh J., Knight C., Hind D., Beverley C., Walters S.* Clinical and cost-effectiveness of electroconvulsive therapy for depressive illness, schizophrenia, catatonia and mania: systematic reviews and economic modelling studies // Health Technol. Assess. — 2005. — N 9 (9). — P. 1–156. https://doi.org/10.3310/hta9090
19. *Dabrowski M., Parnowski T.* Clinical analysis of safety and effectiveness of electroconvulsive therapy // Psychiatr. Pol. — 2012. — N 46 (3). — P. 345–360.
20. *Незнанов Н. Г., Залуцкая Н. М.* Электросудорожная терапия // Психиатрия: Национальное руководство / под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова и др. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2012. — С. 251–259.
21. *Payne N., Prudic J.* Electroconvulsive Therapy Part I: A Perspective on the Evolution and Current Practice of ECT // J. Psychiatr. Pract. — 2009. — N 15 (5). — P. 346–368. https://doi.org/10.1097/01.pra.0000361277.65468.ef
22. *McFarquhar T. F., Thompson J.* Knowledge and attitudes regarding electroconvulsive therapy among medical students and the general public // The Journal of ECT. — 2008. — N 24 (4). — P. 244–253. https://doi.org/10.1097/yct.0b013e318168be4a
23. *Голенков А. В.* Отношение разных групп населения к электросудорожной терапии. [Электронный ресурс] // Медицинская психология в России: электрон. науч. журн. — 2011. — № 5.
24. *Baghai T. C., Möller H-J.* Electroconvulsive therapy and its different indications // Dialogues Clin. Neurosci. — 2008. — N 10 (1). — P. 105–117.
25. *Watts B. V., Groft A., Bagian J. P., Mills P. D.* An examination of mortality and other adverse events related to electroconvulsive therapy using a national adverse event report system // J. ECT. — 2011. — N 27 (2). — P. 105–108. https://doi.org/10.1097/yct.0b013e3181f6d17f
26. *Andrade C., Arumugham S. S., Thirthalli J.* Adverse Effects of Electroconvulsive Therapy // Psychiatr. Clin. North Am. — 2016. — N 39 (3). — P. 513–530. https://doi.org/10.1016/j.psc.2016.04.004
27. *Нельсон А. И.* Электросудорожная терапия в психиатрии, наркологии и неврологии. — М.: Бином. Лаборатория знаний, 2005.
28. *Semkovska M., McLoughlin D. M.* Objective cognitive performance associated with electroconvulsive therapy for depression: a systematic review and meta-analysis // Biol. Psychiatry. — 2010 Sep. — N 68 (6). — P. 568–577. doi: 10.1016/j.biopsych.2010.06.009.
29. *Moksnes K. M., Ilner S. O.* Electroconvulsive therapy — efficacy and side-effects // Tidsskr. Nor. Laegeforen. — 2010 Dec. — N 130 (24). — P. 2460–4. doi: 10.4045/tidsskr.09.1102.
30. *Lingjærde O., Ahlfors U. G., Bech P., Dencker S. J., Elgen K.* UKU Side Effects RatingScale // Acta Psychatr. Scand. — 1987. — Vol. 76; Suppl. 334.
31. *Shimizu E., Hashimoto K., Watanabe H., Okamura N., Koike K., Komatsu N., Kumakiri C., Nakazato M., Watanabe H., Shinoda N., Okada S., Iyo M.* Alterations of serum levels of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) in depressed patients with or without antidepressants // Biol. Psychiatry. — 2003. — N 54 (1). — P. 70–75. https://doi.org/10.1016/s0006–3223(03)00181–1
32. *Li J., Ye F., Xiao W., Tang X., Sha W., Zhang X., Wang J.* Increased serum brain-derived neurotrophic factor levels following electroconvulsive therapy or antipsychotic treatment in patients with schizophrenia // Eur. Psychiatry. — 2016. — N 36. — P. 23–28. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.03.005
33. *Yamamori H., Hashimoto R., Ishima T., Kishi F., Yasuda Y., Ohi K., Fujimoto M., Umeda-Yano S., Ito A., Hashimoto K., Takeda M.* Plasma levels of mature brain-derived neurotrophic

factor (BDNF) and matrix metalloproteinase-9 (MMP-9) in treatment-resistant schizophrenia treated with clozapine // Neurosci. Lett. — 2013. — N 556. — P. 37–41. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2013.09.059
34. *Bilgen A. E., Bozkurt Z. S., Zincir S., Özdemir B., Ak M., Aydemir E., Şener I.* Effects of electroconvulsive therapy on serum levels of brain-derived neurotrophic factor and nerve growth factor in treatment resistant major depression // Brain Res. Bull. — 2014. — N 104. — P. 82–87. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2014.04.005
35. *Akyol E. S., Albayrak Y., Beyazyüz M.* Decreased serum levels of brain-derived neurotrophic factor in schizophrenic patients with deficit syndrome // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2015. — N 11. — P. 865–872.
36. *Howard J.* The cytokine hypothesis: A neurodevelopmental explanation for the emergence of schizophrenia later in life // Advances in Bioscience and Biotechnology. — 2013. — N 4 (8). — P. 81–88.
37. *Monji A., Kato T., Kanba S.* Cytokines and schizophrenia: Microglia hypothesis of schizophrenia // Psychiatry Clin. Neurosci. — 2009. — N 63 (3). — P. 257–265.
38. *Lin A., Kenis G., Bignotti S., Tura G. J., De Jong R., Bosmans E., Pioli R., Altamura C., Scharpé S., Maes M.* The inflammatory response system in treatment-resistant schizophrenia: increased serum interleukin-6 // Schizophr. Res. — 1998. — N 32 (1). — P. 9–15.
39. *Zincir S., Öztürk P., Bilgen A. E., İzci F., Yükselir C.* Levels of serum immunomodulators and alterations with electroconvulsive therapy in treatment-resistant major depression // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2016. — N 12. — P. 1389–1396. doi: 10.2147/NDT.S106652. eCollection 2016
40. *Smith S. E., Li J., Garbett K., Mirnics K., Patterson P. H.* Maternal immune activation alters fetal brain development through interleukin-6 // J. Neurosci. — 2007. — N 27 (40). — P. 10695–10702.
41. *Giltay E. J., Kho K. H., Blansjaar B. A.* Serum markers of brain-cell damage and C-reactive protein are unaffected by electroconvulsive therapy // World J. Biol. Psychiatry. — 2008. — N 9 (3). — P. 231–235.
42. *Battista A. P., Buonora J. E., Rhind S. G., Buonora J. E., Yarnell A. M., Lazarus R. C., Mousseau M., Latour L. L., Rizoli S. B., Baker A. J., Rhind S. J., Diaz-Arrastia R., Mueller G. P.* Multivariate analysis of traumatic brain injury: development of an assessment score // Front Neurol. — 2015. — N 6. — P. 68. https://doi.org/10.3389/fneur.2015.00068
43. *Kranaster L., Janke C., Mindt S., Neumaier M., Sartorius A.* Protein S-100 and neuron-specific enolase serum levels remain unaffected by electroconvulsive therapy in patients with depression // J. Neural. Transm. — 2014. — N 121 (11). — P. 1411–1415.
44. *Ghanem G., Loir B., Morandini R., Sales F., Lienard D., Eggermont A., Lejeune F.* On the release and half-life of S100B protein in the peripheral blood of melanoma patients // Int. J. Cancer. — 2001. — N 94 (4). — P. 586–590.
45. *Townend W., Dibble C., Abid K., Vail A., Sherwood R., Lecky F.* Rapid elimination of protein S-100B from serum after minor head trauma // J. Neurotrauma. — 2006. — N 23 (2). — P. 149–155.
46. *Mrozek S., Dumurgier J., Citerio G., Mebazaa A., Geeraerts T.* Biomarkers and acute brain injuries: interest and limits // Crit. Care. — 2014. — N 18 (2). — P. 220. Published online https://doi.org/10.1186/cc13841
47. *Palmio J., Huuhka M., Laine S., Huhtala H., Peltola J., Leinonen E., Suhonen J., Keränen T.* Electroconvulsive therapy and biomarkers of neuronal injury and plasticity: Serum levels of neuron-specific enolase and S-100b protein // Psychiatry Res. — 2010. — N 177 (1–2). — P. 97–100.
48. *Braga R. J., Petrides G.* The combined use of electroconvulsive therapy and antipsychotics in patients with schizophrenia // J. ECT. — 2005. — N 21 (2). — P. 75–83.

49. *Nothdurfter C., Eser D., Schüle C.* The influence of concomitant neuroleptic medication on safety, tolerability and clinical effectiveness of electroconvulsive therapy // World J. Biol. Psychiatry. — 2006. — N 7 (3). — P. 162–170.
50. *Peck T., Wong A., Norman E.* Anaesthetic implications of psychoactive drugs // Contin. Educ. Anaesth. Crit. Care Pain. — 2010. — N 10 (6). — P. 177–181.
51. *Grover S., Hazari N., Kate N.* Combined use of clozapine and ECT: a review // Acta Neuropsychiatr. — 2015. — N 27. — P. 131–142.
52. *Gazdag G., Barna I., Ivanyi Z., Tolna J.* The impact of neuroleptic medication on seizure threshold and duration in electroconvulsive therapy // Ideggyogy Sz. — 2004. — N 57. — P. 385–390.
53. *Grover S., Chakrabarti S., Hazari N., Avasthi A.* Effectiveness of electroconvulsive therapy in patients with treatment resistant schizophrenia: A retrospective study // Psychiatry Res. — 2017. — N 249. — P. 349–353.
54. *Lopez-Garcia P., Chiclana C., Gonzalez R.* Combined use of ECT with aripiprazole // World J. Biol. Psychiatry. — 2009. — N 10 (4; 3). — P. 942–943.
55. *Rayikanti R., Lentowicz I., Birur B., Li L.* Combined Antipsychotics and Electroconvulsive Therapy in an Acutely Psychotic Patient with Treatment-resistant Schizophrenia // Psychopharmacol. Bull. — 2017. — N 47 (2). — P. 57–62.
56. *Yang Y., Cheng X., Xu Q., Li R., Liu Z., Wang L., Zhang Y., Ren G., Liu J.* The maintenance of modified electroconvulsive therapy combined with risperidone is better than risperidone alone in preventing relapse of schizophrenia and improving cognitive function // Arq. Neuropsiquiatr. — 2016. — N 74 (10). — P. 823–828. doi: 10.1590/0004–282X20160130.
57. *Masdrakis V. G., Florakis A., Tzanoulinos G., Markatou M., Oulis P.* Safety of the electroconvulsive therapy-ziprasidone combination // J. ECT. — 2010. — N 26 (2). — P. 139–142.
58. American Psychiatric Association Committee on Electroconvulsive Therapy The Practice of Electroconvulsive Therapy: Recommendations for Treatment, Training, and Privileging // A Task Force Report of the American Psychiatric Association. — 2nd ed. — 2001.
59. *Ward H. B., Fromson J. A., Cooper J. J., De Oliveira G., Almeida M.* Recommendations for the use of ECT in pregnancy: literature review and proposed clinical protocol // Arch. Womens Ment. Health. — 2018. — N 21 (6). — P. 715–722. doi: 10.1007/s00737–018–0851–0.
60. UK ECT Review Group. Efficacy and safety of electroconvulsive therapy in depressive disorders: a systematic review and meta-analysis // Lancet. — 2003. — N 361 (9360). — P. 799–808.
61. *Song G. M., Tian X., Shuai T.* Treatment of Adults With Treatment-Resistant Depression: Electroconvulsive Therapy Plus Antidepressant or Electroconvulsive Therapy Alone? Evidence From an Indirect Comparison Meta-Analysis // Medicine. — 2015. — N 94 (26). — P. 1052
62. *Naguib M., Koorn R.* Interactions between psychotropics, anaesthetics and electroconvulsive therapy: implications for drug choice and patient management // CNS Drugs. — 2002. — N 16 (4). — P. 229–247.
63. *Klysner R., Bendsen B. B., Hansen M. S.* Transient serotonin toxicity evoked by combination of electroconvulsive therapy and fluoxetine // Case Rep. Psychiatry. — 2014. — N 2014. — P. 2.
64. *Dursun S. M., Patel J. K., Drybala T., Shinkwin R., Drybala G., Reveley M. A.* Effects of antidepressant treatments on first-ECT seizure duration in depression // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2001. — N 25 (2). — P. 437–443.
65. *Taylor S.* Electroconvulsive therapy: a review of history, patient selection, technique, and medication management // South Med. J. — 2007. — N 100 (5). — P. 494–498.
66. *Zolezzi M.* Medication management during electroconvulsant therapy // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2016. — N 12. — P. 931–939.
67. *Dolenc T. J., Habl S. S., Barnes R. D., Rasmussen K. G.* Electroconvulsive therapy in patients taking monoamine oxidase inhibitors // J. ECT. — 2004. — N 20. — P. 258–261.

68. *Мазо Г. Э., Горбачев С. Е., Петрова Н. Н.* Терапевтически резистентные депрессии: современные подходы к диагностике и лечению // Вестник Санкт-Петербургского университета. Серия 11: Медицина. — 2008. — № 2. — С. 87–96.
69. *Jelovac A., Kolshus E., McLoughlin D. M.* Relapse Following Successful Electroconvulsive Therapy for Major Depression: A Meta-Analysis // Neuropsychopharmacology. — 2013. — N 38 (12). — P. 2467–2474.
70. *Sienaert P., Peuskens J.* Anticonvulsants during electroconvulsive therapy: review and recommendations // J. ECT. — 2007. — N 23. — P. 120–123.
71. *Hizli S. G., Eryilmaz G., Şemieoğlu S., Özten E., Göğcegöz G. I.* Influence of valproate on the required dose of propofol for anesthesia during electroconvulsive therapy of bipolar affective disorder patients // Neuropsychiatr. Dis. Treat. — 2014. — N 10. — P. 433–438.
72. *Sienaert P., Roelens Y., Demunter H., Vansteelandt K., Peuskens J., Van Heeringen C.* Concurrent use of lamotrigine and electroconvulsive therapy // J. ECT. — 2011. — N 27 (2). — P. 148–152.
73. *Sartorius A., Wolf J., Henn F. A.* Lithium and ECT-concurrent use still demands attention: three case reports // World J. Biol. Psychiatry. — 2006. — N 6 (2). — P. 121–124.
74. *Dolenc T. J., Rasmussen K. G.* The safety of electroconvulsive therapy and lithium in combination: a case series and review of the literature // J. ECT. — 2005. — N 21. — P. 165–170.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспартатаминотрансфераза

ИМАО — ингибиторы моноаминоксидазы

КК — креатинкиназа

КК-ББ — креатинкиназа мозговой изофермент

КК-МБ — креатинкиназа мышечный-мозговой изофермент

КК-ММ — креатинкиназа мышечный изофермент

ЛС — лекарственные средства

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

СИОЗСН — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина

ТЦА — трициклические антидепрессанты

ЭСТ — электросудорожная терапия

BDNF — мозговой нейротрофический фактор

IL — интерлейкин

NSE — нейронспецифическая энолаза

TNF-alpha — фактор некроза опухолей альфа

ПОМОЩЬ СЕМЬЕ В КОМПЛЕКСЕ ЛЕЧЕБНО-РЕАБИЛИТАЦИОННЫХ МЕРОПРИЯТИЙ ПРИ РАССТРОЙСТВАХ ШИЗОФРЕНИЧЕСКОГО СПЕКТРА (БИОПСИХОСОЦИАЛЬНЫЙ ПОДХОД)

С. Э. Медведев, А. Н. Еричев, А. П. Коцюбинский

ВВЕДЕНИЕ

Биопсихосоциальный подход — основа организации комплексной, многоуровневой помощи пациенту. От лечения отдельных симптомов и болезней медицина переходит к построению единого континуума профилактических, лечебных и реабилитационных мероприятий индивидуального, микросоциального (семейного, организационного) и социального уровней.

Современная психофармакотерапия и индивидуально ориентированная психотерапия высокоэффективны. Сокращаются сроки стационарного лечения. Многие пациенты возвращаются на прежний, доболезненный уровень социального функционирования [Цыганков Б. Д., Вильянов В. Б., 2005]. Это актуализирует концепцию «восстановления», в соответствии с которой, помимо симптоматических оценок, учитывается также социальная реинтеграция потребителей службы психического здоровья [Вилкен Ж. П., Холландер Д., 2011]. Однако представления о «восстановлении» требуют дальнейшего развития и адаптации в отечественных условиях, в частности — расширения идей о личностно-социальном восстановлении [Гурович И. Я., Шмуклер А., Б., Сторожакова Я. А., 2008] как самостоятельной характеристике изменений динамики состояния, а также концептуализации представлений о функциональном диагнозе.

Системная семейная психотерапия (ССП) интегрируется в комплекс лечебно-реабилитационных мероприятий. ССП — метод выбора в работе с пациентами и их семьями во всех случаях резистентности к индивидуально ориентированным воздействиям. Это психозы с неблагоприятным течением, расстройства, сопровождающиеся выраженным интеллектуальным снижением, и, разумеется, наличие тяжелой психотравмирующей ситуации в семье.

Результаты клинических исследований [Эйдемиллер Э. Г., Медведев С. Э., 2009, 2012; Seikkula J., Olson M. E., 2003; Sellwood W., 2007; Bressi C. et al., 2008; Schmidt-Kraepelin C. et al., 2009] показали высокую эффективность системно ориентированных психотерапевтических подходов при шизофрении. К тому же, по данным, приведенным в руководстве под редакцией E. Kuipers et al. [2010], применение семейного вмешательства способствует снижению продолжительности и стоимости лечения.

Аналитико-системная семейная психотерапия (АССП) — оригинальная модель семейной психотерапии, представляющая собой синтез парадигм психоанализа, системного и нарративного подходов [Эйдемиллер, Александрова, 2005; Медведев, 2009]. Интегрируя классические и постклассические системные концепции, а также

учитывая индивидуальные характеристики участников психотерапевтического процесса, АССП способствует созданию условий для личностного роста и самореализации каждого члена семьи с опорой на здоровые ресурсы семейной системы. Развитие психотерапевтического запроса от манипулятивного (X) к уровню родительской (Y) и супружеской (Z) эффективности [Эйдемиллер, 1990, 2002, 2008] формирует картину позитивного будущего и оптимизирует функционирование семейной системы в целом. Изучение семейной истории в рамках концепции патологизирующего семейного наследования [Эйдемиллер, 1994] позволяет учитывать трансгенерационные аспекты предрасположенности к развитию нервно-психических заболеваний.

Работа в рамках аналитико-системной модели способствует организации конструктивного взаимодействия специалистов психического здоровья (психиатра, психотерапевта, психолога, социального работника) как между собой, так и с членами семьи пациента, страдающего нервно-психическим расстройством.

Формат АССП позволяет оказывать помощь пациентам и их семьям даже при наличии хронических и терапевтически резистентных болезненных процессов. АССП предоставляет новые возможности для лечения и реабилитации пациентов с выраженным снижением «социального возраста» [Doll, 1953], а также детей и подростков, не мотивированных на психотерапию.

В настоящее время исследуется эффективность АССП в работе с семьями пациентов с различными нервно-психическими и психосоматическими расстройствами, в том числе и с семьями детей, страдающих хроническими заболеваниями органов дыхания и желудочно-кишечного тракта.

В сравнительном, параллельном и рандомизированном исследовании доказано повышение эффективности реабилитационных мероприятий при применении АССП по сравнению с рациональной психотерапией при параноидной шизофрении [Медведев, 2009].

Психотерапевтическая работа с семьей

Рассматривая психическое расстройство в рамках адаптационной концепции [Коцюбинский А. П., 2004] и учитывая феномен изоморфизма социальных организаций различных уровней [Тогунов И. А., 2007], можно говорить о приспособительном значении симптома как для самого пациента, так и для микросоциальной системы в целом.

Системно ориентированные подходы акцентируют внимание на исследовании особенностей семейного функционирования [Будинайте Г. Л., Варга А. Я., 2005]. Оптимизация этого параметра снижает уровень эмоционального напряжения в семье. В результате уменьшается вероятность регоспитализации пациентов [Bressi C., 2008; Schmidt-Kraepelin C., 2009].

Функциональная семейная система способствует удовлетворению индивидуальных потребностей ее членов, их личностному росту и развитию, являясь мощным саногенным, адаптационным ресурсом.

ПСИХОТЕРАПИЯ

Процесс и техники интервенций

Системный подход — результат применения кибернетики и в частности Общей теории систем в психологии и психотерапии. Семья, группа, социум, личность рассматриваются как открытые, живые, самоорганизующиеся системы, состоящие из элементов, находящихся во взаимодействии и взаимосвязи. Их существование подчинено двум основным тенденциям: *гомеостаза* и *развития*.

Закон гомеостаза — стремление системы остаться собой в процессе развития, сохраниться.

Закон развития — необходимость последовательного прохождения всех стадий жизненного цикла.

Функциональная семейная система способствует удовлетворению индивидуальных потребностей ее членов, их личностному росту и развитию и является мощным саногенным ресурсом, способствующим преодолению трудностей и болезненных состояний. В дисфункциональной семье болезненные процессы, в частности психические и поведенческие расстройства и заболевания, могут становиться дисфункциональными стабилизаторами системы.

Соблюдение принципов *циркулярности, гипотетичности* и *нейтральности* позволяет психотерапевту сохранять помогающую, эффективную позицию, используя динамические процессы, происходящие в семейной системе, не будучи поглощенным привычными паттернами семейного взаимодействия.

Принцип *циркулярности*, в противовес причинно-следственному образу мышления, обозначает взаимозависимость и порождение одного явления другим.

Выдвижение *системных гипотез* устраняет избыточную информацию, предоставляемую психотерапевту членами семьи, смежными специалистами и другими значимыми лицами окружения. М. С. Палаццолли выделяет полезные и бесполезные гипотезы. Полезная системная гипотеза отвечает на вопрос «зачем?» и описывает поведение всех участников взаимодействия.

Нейтральность способствует сохранению профессиональной позиции, предотвращая вовлечение психотерапевта в одну из семейных коалиций. На эмоциональном уровне психотерапевт сохраняет позицию заинтересованного исследователя. Нейтральность способствует психотерапевтической эмпатии и позволяет психотерапевту избежать профессионального сгорания.

Вопросы, утверждения и предписания психотерапевта в общении с семьей являются частью новой психотерапевтической реальности и соотносятся с характером формулируемых им гипотез.

1. Линейные вопросы направлены на исследование ситуации, способствуя объяснению и определению проблемы, с которой обращается клиент (семья).

Линейная гипотеза приписывает проблему внутренним свойствам пациента. Она полезна для исследования индивидуального статуса и приводит специалиста к установлению диагноза. Однако на психологическом уровне это может приводить к развитию чувства вины и страха у пациента и членов его семьи, актуализировать

И. Ю. Хамитова (2004)

защитные механизмы и сопротивление. В психиатрии линейные вопросы задает преимущественно врач-психиатр.

2. Циркулярные вопросы позволяют исследовать устойчивые картины взаимоотношений, которые связывают личность, действия, идеи, чувства, события, контексты за счет выяснения различий и последствий поведения.

Системная гипотеза основывается на том, что все явления так или иначе взаимосвязаны. Основываясь на концепции Г. Бейтсона [2000], можно выделить:

- вопросы на различие (во времени, индивидуальных реакциях, взаимоотношениях), использующие категории сравнения «больше–меньше», «ближе–дальше», «сильнее–слабее» при выяснении различий в отношениях, действиях, реагировании, степени выраженности проявлений;
- контекстуальные вопросы, позволяющие определить роль частного поведения в семейном и социальном контексте и способствующие пониманию комплементарности семейных отношений. Циркулярные вопросы позволяют не только получить новую информацию о семье, но и ввести в систему новую информацию. Создается новая реальность отношений, запускающая процесс изменения. Циркулярные вопросы применяются при проведении циркулярного интервью.

3. Стратегические вопросы — наводящие вопросы и вопросы-конфронтации — предполагают прямое влияние на клиента и его семью. Вопросительная форма смягчает директивность позиции психотерапевта. Цель вопроса — прямое побуждение клиентов к направленным изменениям. Стратегические вопросы могут использоваться в психообразовательной и социальной работе.

В системноориентированной семейной психотерапии, проводимой с семьями больных шизофренией, предпочтение следует отдавать описанной ниже группе вопросов,

4. Рефлексивные вопросы основываются на системных гипотезах. Поиск клиентами ответов на них способствует исследованию и лучшему пониманию паттернов семейного взаимодействия, оптимизации функционирования семейной системы в целом.

Вопросы, ориентированные на будущее, катализируют процессы развития семейной системы:

- выяснение целей, задач и перспектив;
- прояснение последствий сохранения нынешней ситуации в будущем;
- исследование катастрофических ожиданий;
- экспериментирование с возможностями, фантазирование;
- исследование межличностного восприятия и взаимодействий.

Вопросы, направленные на изменение контекста, исследуют факторы, препятствующие развитию, снижают тревогу по поводу отклонения от гомеостаза:

- изучение противоположного значения позволяет изучать противоположный контекст;
- изучение необходимости сохранить status quo;
- парадоксальные вопросы;
- присоединение к пугающим импульсам;
- нормализующие вопросы.

Вопросы являются действенным инструментом диагностики и преобразований в системной семейной психотерапии.

Циркулярное интервью — основная техника диагностики и реконструкции. При помощи циркулярных вопросов она позволяет:

1) исследовать системное взаимодействие:
   - реальное, повседневное;
   - предполагаемое:
     — желательное,
     — нежелательное,
     — в перспективе, развитии ситуации,
     — поведение отсутствующих членов семьи (не пришедших на встречу, умерших, будущих);
2) предоставить членам семьи информацию о роли и вкладе каждого в семейный гомеостаз (в том числе и посредством болезни).

Полученная в процессе кругового опроса информация позволяет психотерапевту подтверждать или не подтверждать системные гипотезы. Возвращение

семье информации о системном взаимодействии расширяет представления членов семьи, запуская процесс изменений.

Новое знание временно дестабилизирует семейную систему. Необходимо оказывать поддержку каждому члену семьи, особенно тому, который наиболее тревожен.

Стандартные темы циркулярного интервью:

1. Ожидания. Кто направил, к кому обращались.
2. Как семья видит проблему.
3. Ситуация в семье в настоящее время.
4. Как раньше справлялись. Способы решений.
5. Взаимодействие по поводу проблемы.
6. Система понимания причин проблемы.
7. Триггерные ситуации (пусковые механизмы стандартных взаимодействий).
8. Наихудшее развитие ситуации. Как можно усугубить проблему.
9. Положительные стороны проблемы.
10. Вопросы о психологических ресурсах каждого.
11. Будущее с проблемой и без нее.

Позитивная коннотация симптомов, поступков, намерений необходима для преодоления сопротивления и защит в процессе предоставления психотерапевтом обратной связи. Чтобы позитивная коннотация была принята членами семьи, для ее построения должен использоваться их собственный язык без искажения, в первоначальном понимании сказанных ими слов.

Предписания предусматривают самостоятельное выполнение членами семьи на дому.

Парадоксальное предписание (ПП) выстраивается по материалу, полученному в процессе циркулярного интервью, и логически вытекает из позитивной коннотации. По сути оно представляет собой рекомендацию регулярного воспроизведение связанных с симптомом стереотипов взаимодействия, часто с усилением интенсивности и частоты.

В результате происходит смена внутрисемейной мотивации для исполнения ритуала на внесемейную мотивацию психотерапевта. При исчезновении симптоматического поведения необходимо поддерживать предписание. ПП — эффективный инструмент устранения симптомов, особенно при высоком уровне эмоционального напряжения в семье.

Инвариантное предписание (инвариантная интервенция, ИИ) названо так М. Сельвини-Палаццоли (1998), поскольку каждой семье предлагается одно и то же задание, вне зависимости от особенностей семейного конфликта.

После двух ознакомительных встреч с семьей назначается родительская, на которой дается секретное задание еженедельно (к примеру) уходить вдвоем из дому на целый день, поочередно оставляя на столе записку «Сегодня нас не будет дома». Никакие объяснения своего поведения родителями не допускаются.

При высокой эффективности указанной техники для восстановления границ супружеской подсистемы она предполагает сотрудничество психотерапевта с родителями, а главное родителей между собой, что невозможно предполагать априори в семьях больных шизофренией с глубоко нарушенной структурой, а особенно при физическом отсутствии одного из родителей в семье.

В таких случаях возможно использовать *модификацию классической техники ИИ* (Эйдемиллер Э. Г., Медведев С. Э., 2012).

> Референтному родственнику дается предписание регулярно, в заранее оговоренное с психотерапевтом время, покидать дом, сообщая лишь о своем уходе, без объяснения причины отсутствия. Предписывается заранее планировать эти занятия с исключением контактов с членами семьи. Опыт выполнения предписания обсуждается с психотерапевтом позитивно, без критических замечаний с его стороны, но с анализом трудностей, возникающих при выполнении задания. В дальнейшем р. р. начинает формировать собственную «горизонталь» (находит партнеров по совместному времяпрепровождению) и выстраивать повседневный распорядок с учетом собственного личного времени.

Таким образом, удается использовать привычный для референтного родственника способ получения им эмоциональной поддержки в общении с врачом для расширения спектра его социальных контактов.

Тенденция включения в системное взаимодействие значимых лиц окружения, к которым, разумеется, следует отнести и сотрудников социально-медицинской помощи, приводит к воспроизведению специалистами, участвующими в лечении и реабилитации, специфических коммуникативных паттернов. Послания, транслируемые семьей, часто провоцируют сострадание или агрессию окружающих, организуя неосознаваемую конкуренцию помогающих специалистов между собой.

Гибкость в построении психотерапевтического контакта с семьей позволяет сохранять нейтральную позицию и границы в психотерапии, избегая как чрезмерной близости, так и разрыва отношений.

Системный семейный психотерапевт акцентирует внимание на исследовании *семейной дисфункции*, с постепенным устранением системной *функции симптома*. Оптимизация взаимодействия способствует устранению предпосылок развития «патогенных» паттернов коммуникации, снижая уровень эмоционального напряжения в семье, а также вероятность рецидивирования процесса и регоспитализации пациентов [Эйдемиллер Э. Г., Медведев С. Э., 2012].

Этапы психотерапевтического процесса [Эйдемиллер, 2008]

1. Объединение психотерапевта с семьей, присоединение к предъявляемой структуре ролей. Установление контакта и присоединение психотерапевта к семье на этапе становления ремиссии, в условиях стационара, до начала периода внебольничной реабилитации способствует более раннему созданию психотерапевтического альянса и повышает комплаентность к лечению (в том числе и к психофармакотерапии). Наблюдение взаимодействия идентифицированного пациента (И.П.) с референтным родственником (Р. Р.) и отслеживание в большем

временном отрезке его корреляции с колебаниями психического состояния И.П., возможные в этом случае, предоставляют помогающим специалистам важную информацию. Стационарное наблюдение можно также использовать для изучения вместе с семьей особенностей ее взаимодействия с внешним окружением (соседи по палате, родственники других пациентов, сотрудники среднего и младшего медперсонала).

Это способствует формированию более отчетливого понимания функции симптомов в системе. Правильно построенный контакт с семьей позволяет снизить эмоциональное напряжение, вызываемое предстоящей выпиской из стационара, и заметно сокращает сроки госпитализации.

2. Формулирование психотерапевтического запроса с постепенным его развитием и доработкой начинается уже в процессе присоединения психотерапевта к семье. К этому шагу следует продвигаться с учетом более высокого напряжения у референтного родственника по сравнению с семьями пациентов с невротическими расстройствами. Запрос переводится с манипулятивного уровня (X) на уровни родительского (Y) и супружеского (Z) функционирования [Эйдемиллер, 2008]. Исследование манипулятивного запроса предоставляет диагностическую информацию о структуре внутрисемейного взаимодействия и способах построения отношений со значимыми лицами окружения, а все более зрелый и конструктивный запрос приближает семью к выстраиванию перспективы позитивного будущего.

3. Реконструкция семейных отношений. В начале этого психотерапевтического этапа работа направляется на простраивание психологических границ и достижение баланса функционирования между членами семьи, что способствует повышению эффективности родительской и супружеской подсистем.

Семья демонстрирует ролевой репертуар, характерный для отношений со значимыми лицами окружения, манипулятивно предлагая психотерапевту роль заботливой и авторитарной фигуры.

Гибкость в построении психотерапевтического контакта с семьей позволяет сохранять нейтральную позицию и границы в психотерапии, избегая как чрезмерной близости, так и разрыва отношений.

4. Завершение психотерапии и отсоединение. Психотерапия завершается по достижении поставленных целей с учетом возможного развития запроса в процессе психотерапевтической работы, чаще всего по инициативе членов семьи.

Следует отметить необходимость большей активности психотерапевта по сравнению с его позицией в работе с «пограничной» категорией пациентов. Психотерапевт изучает «правила игры», выстраивая линию поведения, отличную от «родительской», но воздерживается от прямой конфронтации с семейным гомеостазом и сохраняет эмоциональную нейтральность. Здесь представляется уместным вспомнить метафору «бинокулярности» [De Shazer, 1981], используемую представителями постклассических системных подходов. Если различия изображений слишком велики, возникнет «двоение», если слишком малы, исчезнет трехмерное восприятие объекта.

По мере стабилизации функционирования семейной системы постепенное увеличение интервала между встречами способствует мобилизации ее внутренних ресурсов.

Дизайн приема

Первый контакт с семьей — начало психотерапевтической работы.

Телефонный звонок позволяет собрать информацию для построения первичной психотерапевтической гипотезы.

Необходимый минимум информации:

- тема обращения — супружеская проблема, детско-родительская, медицинская, социальная;
- кто инициатор обращения;
- состав совместного проживания;
- возраст детей.

Вопросы позволяют собрать минимальный объем информации для предположения стадии жизненного цикла обратившейся семьи, с формированием предположительного представления о стоящих перед ней задачах и актуальных потребностях.

Гипотезы делятся на полезные и бесполезные (Palazzoli et al., 1980) для терапии. При очной встрече с семьей психотерапевт проверяет предварительную гипотезу.

Социальная стадия прослеживания — отслеживаются стиль речи, важные темы, имитирование, присоединение к темам, строится контакт соответственно тому, кто на приеме — *клиент, жалобщик* или *визитер*.

Поддержка отличается от индивидуального формата тем, что сосредотачивается не на конкретном персонаже, а на том, что у них происходит и между ними («это непростая ситуация для всей семьи»).

Системное взаимодействие помогающих специалистов

Различные аспекты помощи при психических расстройствах входят в сферы профессиональной компетенции психиатров, психотерапевтов, психологов и специалистов по социальной работе. Это актуализирует проблему организации взаимодействия профессионалов психического здоровья с семьей пациента и между собой.

Применение линейных (несистемных) моделей зачастую приводит специалиста одной из помогающих профессий к попыткам необоснованного расширения сферы профессиональной компетенции. Это связано с недостаточной информированностью о возможностях бригадного сотрудничества и неосознаваемой заочной конкуренцией профессионалов.

Высокий уровень квалификации достигается посредством специализации и координации усилий помогающих специалистов.

Состав мультидисциплинарной команды специалистов зависит от состояния психического здоровья пациента, наличия сопутствующих расстройств (заболеваний), уровня его социального функционирования, наличия и структуры проблем, этапа и уровня оказания психиатрической помощи.

Манипуляции, организуемые семьей во взаимодействии с перечисленными значимыми лицами социального окружения, представляют собой привычный паттерн построения этих отношений для получения поддержки извне и снижения уровня семейной тревоги.

Семейная система психически больного пациента побуждает специалиста помогающей профессии (психиатра, психолога, социального работника) к ее «спасению» лечением, наставлением, убеждением. Таким образом, семья начинает играть в расширенном социальном окружении ту же роль, что и сам пациент внутри своей семьи, организуя внешнюю социальную поддержку.

На этапе манифестации и обострения психического заболевания важность описанного взаимодействия трудно переоценить. Однако иногда оно закрепляется и становится самоценным, а зачастую и патогенным (провоцируя психогенные обострения процесса и преждевременные регоспитализации), если процесс сепарации семьи с лечащим врачом-психиатром и выписка из стационара оказываются затрудненными в связи с высоким уровнем тревоги у референтного родственника. Основная выявляемая в таких случаях причина этой тревоги — незавершенность психологической сепарации самого родителя идентифицированного пациента и неуверенность референтного родственника в его (ее) родительской компетентности.

Психотерапевт неизбежно становится объектом манипуляций со стороны семейной системы, обратившейся к нему за помощью, знакомясь, таким образом, с их (манипуляций) структурой и особенностями, что при сохранении нейтральной позиции дает ценную диагностическую информацию.

Прояснение отношений между специалистами становится важной частью психотерапевтического процесса. Диада психиатр–психотерапевт способна первой продемонстрировать возможность построения отношений равноправного сотрудничества и разделения сфер ответственности.

Отсутствие при обращении запроса на психотерапевтическую работу у самого пациента-психотика роднит ситуацию с психотерапией семей детей и подростков, которых приводят на консультацию их родители.

Согласно системному подходу человек с окружающей средой представляет собой саморегулирующуюся систему, включающую взаимосвязанные уровни. Проблемы и симптомы понимаются в контексте системной адаптации.

Координация усилий помогающих специалистов различных сфер обеспечивается посредством интеграции подходов, относящихся к разным уровням глобальной системы [Черников, 2001]. Этого позволяет добиться системная модель Д. Н. Оудсхоорна, состоящая из шести уровней. Такой подход обеспечивает стереоскопическое видение ситуации, помогает сформулировать необходимую терапевтическую программу и разграничивает области компетентности разных специалистов.

1. Внешне-социальный уровень. Материальное благосостояние семьи и жилищные условия, занятость членов семьи, отношения с дальними родственниками, друзьями, знакомыми и соседями. Обозначается роль неблагоприятных

факторов внешней среды в возникновении психологической проблематики — например, низкая материальная обеспеченность семьи, насилие на улице и другие варианты травмирующей или обедненной внешней среды.

Требуется контакт и посредничество специалистов по социальной работе с нанимателем, со школой, органами правопорядка и социальными службами, иногда посредничество при решении жилищных проблем и поиске рабочего места.

2. Нарушения системного функционирования. Симптомы идентифицированного пациента рассматриваются в контексте функционирования всей семьи как системы. Делается акцент на взаимодействии и структурных особенностях семейной организации. С проблемами этого уровня имеет дело семейная или супружеская психотерапия.

3. Когнитивно-поведенческий уровень. Нарушения или трудности в области эмоций, когнитивных функций или поведения пациента, объясняемые с позиции теории научения. Неразвитость социальных навыков, отставание в обучении. Здесь применим арсенал методов когнитивной и поведенческой психотерапии.

4. Психодинамический уровень. Невротический конфликт. Работа с малоосознаваемыми процессами и сопротивлением. Уровень психодинамической психотерапии.

5. Нарушения развития. Личностные нарушения, ранние расстройства развития, а также специфические аномалии развития. Необходима длительная психокоррекционная работа.

6. Органические нарушения. Психические расстройства, возникающие вследствие биохимических, нейрофизиологических или патологоанатомических факторов. Помощь на этом уровне оказывает врач, и она является в основном медикаментозной.

Состав мультидисциплинарной команды специалистов зависит от состояния психического здоровья пациента, наличия сопутствующих расстройств (заболеваний), уровня его социального функционирования, наличия и структуры проблем, этапа и уровня оказания психиатрической помощи.

В состав команды могут быть включены:

- врач-психиатр;
- врач-психотерапевт;
- психолог;
- специалист по социальной работе;
- социальный работник;
- медицинская сестра.

При необходимости в состав мультидисциплинарной команды могут быть включены дополнительно:

- при наличии правовых (юридических) проблем — консультант по правовым вопросам (юрист);
- при наличии соматических расстройств (заболеваний) — врач соответствующей специальности;
- социальный педагог, инструктор по ЛФК;

- младший медицинский персонал;
- другие сотрудники организаций здравоохранения.

При создании команды как *функциональной системы* ответственность специалиста должна определяться его *функциональной ролью*. При наличии у сотрудника более широкой квалификации он может реализовать профессиональные навыки и знания в смежных областях на всех этапах ведения случая, *только при его обсуждении*.

Например, психиатр, имеющий квалификацию психотерапевта, может при обсуждении высказывать свою точку зрения по поводу психологических аспектов случая, но не может прямо вмешиваться в психотерапевтический процесс. В свою очередь, психотерапевт также может сообщать психиатру свое мнение о его лекарственных назначениях, но решения по поводу их коррекции будет принимать только сам психиатр.

Практические рекомендации

1. Начало психотерапевтической работы на госпитальном этапе лечения оптимизирует психотерапевтическое присоединение, обеспечивая дополнительные возможности исследования паттернов взаимодействия идентифицированного пациента (И. П.) с референтным родственником (Р. Р.) между собой и с внешним окружением (соседи по палате, родственники других пациентов, сотрудники среднего и младшего медперсонала).

2. В период подготовки к выписке интервалы между сессиями должны быть непродолжительными (не более семи дней), при сочетании семейных сессий с индивидуальными, преимущественно с референтным родственником пациента.

3. Психотерапевт должен проявлять активность, синтонную интенсивности семейного взаимодействия, при сохранении эмоционально нейтральной позиции.

4. Постепенное увеличение интервала между встречами на этапах реконструкции и завершения психотерапии способствует мобилизации собственных ресурсов системы.

5. Постепенное изменение соотношения в психотерапии техник аккомодации и реконструкции с увеличением доли последних на третьем и четвертом, завершающих этапах психотерапии помогает семье в прохождении кризиса сепарации, способствуя ее продвижению к осознанному построению реального будущего, индивидуальных и семейных стратегий совладания со стрессом этого этапа ее жизненного цикла.

6. В работе с семьями больных шизофренией необходимо сотрудничество специалистов помогающих профессий (психиатров, психотерапевтов, психологов, социальных работников, врачей-интернистов).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Помощь семье при расстройствах шизофренического спектра на основе биопсихосоциального подхода осуществоляется в мультидисциплинарной бригаде.

Оптимизация системного взаимодействия способствует повышению эффективности лечебно-реабилитационной работы.

Применение описанной модели системной организации работы в комплексе «круглосуточный стационар — дневной стационар» способствует сохранению лекарственного и психотерапевтического комплаенса на всех этапах лечения и реабилитации пациентов, страдающих расстройствами шизофренического спектра.

Список рекомендуемой литературы

1. *Сельвини-Палаццоли М., Босколо Л., Чеккин Д., Прата Д.* Парадокс и контрпарадокс. Новая модель терапии семьи, вовлеченной в шизофреническое взаимодействие. — М.: Когито-Центр, 2002. — 230 с.
2. Системная семейная психотерапия / под ред. Э. Г. Эйдемиллера. — СПб.: Питер, 2002. — 368 с.
3. *Коцюбинский А. П. [и др.].* Шизофрения: уязвимость — диатез — стресс — заболевание. — СПб.: Гиппократ+, 2004. — 336 с.
4. *Эйдемиллер Э. Г., Юстицкис В.* Психология и психотерапия семьи. — 4-е изд. — СПб.: Питер, 2008. — 672 с.
5. *Эйдемиллер Э. Г., Медведев С. Э.* Аналитико-системная семейная психотерапия при шизофрении. — СПб.: Речь, 2012. — 207 с.
6. *Bressi C., Manenti S., Frongia P.* Systemic family therapy in schizophrenia: a randomized clinical trial of effectiveness // Psychother. Psychosom. — 2008. — Vol. 77, N 1. — P. 43–49.
7. *Kandel E. R.* A new intellectual framework for psychiatry // Am. J. Psychiatry. — 1998. — Vol. 55. — P. 457–469.

Примеры работы с семьями

Семья Ч.

И. п. — Михаил 26 лет.

Отец внезапно умер в возрасте 55 лет, в 2002 г.

Мать 57 лет на пенсии по старости в течение 2 лет.

Диагноз: Параноидная шизофрения. Параноидный синдром. Непрерывно-прогредиентное течение.

Наследственность не отягощена. Младший брат старшей сестры. Родился в асфиксии, недоношенным, в ягодичном предлежании.

По характеру мать его описывает как доброго, чувствительного, веселого мальчика. В школу пошел с 7 лет. Учился посредственно. Окончил 9 классов, затем училище, получил специальность газосварщика, автослесаря. В армии не служил в связи с психическим заболеванием.

Считает себя больным с 10 лет, когда после психотравмирующей ситуации (убийство в семье соседей) стал испытывать страх за свою жизнь, «видел» в полумраке силуэты людей, считая, что это убийцы, не спал по ночам. В это время наблюдался у районного психиатра, получал лечение транквилизаторами и ноотропами на протяжении почти 2 лет, что привело к улучшению самочувствия, устранению тревожно-фобических проявлений, восстановлению ночного сна.

В 2000 г. (20 лет) без видимых причин появилась тревога, внутреннее напряжение, страх потерять сознание, головные боли, дрожь в руках.

Обследование не выявило соматической патологии. Лечился в психоневрологическом диспансере в течение полутора месяцев сонапаксом и мезапамом, что привело к некоторому улучшению самочувствия, но вскоре после выписки тревога вновь усилилась, появилось ощущение слабости в ногах, стал все реже выходить на улицу.

С 2002 г. (23 года) стал заявлять, что незнакомые люди смотрят на него с любопытством, по-особому, ощущал тревогу в людных местах, дрожь в руках, страх упасть, потеряв сознание. Предпринял попытку самоубийства, нанеся себе самопорезы в области предплечья. Лечился в психиатрической больнице, в которой впервые был выставлен диагноз параноидной шизофрении.

В дальнейшем госпитализировался ежегодно. Вторая госпитализация с параноидной симптоматикой. Вначале получал психофармакотерапию трифтазином, который из-за выраженности побочных эффектов вскоре был отменен. В последующем использовался рисполепт, а после выписки — рисполепт конста каждые 14 дней в дозировке 37,5 мг.

Неоднократно пытался подрабатывать по специальности сварщика и в качестве подсобного рабочего, но не удерживался на одном рабочем месте более 3–4 мес.

Последнее обострение — с июля 2006 г. Перестал справляться с повседневными обязанностями и нагрузкой на работе. Появились «наплывы и обрывы мыс-

лей», затруднения при сосредоточении. Снизилось настроение, стал размышлять о смысле жизни. Обвинял себя в смерти отца. Утверждал, что люди замечают его особенное состояние, что он им мешает, стремился к уединению. Нарушился ночной сон.

12.09.06 — госпитализирован в психиатрический стационар.

03.10.06 — впервые принят психотерапевтом.

Психотерапевтическая работа

Проведено 20 психотерапевтических сессий. Из них 12 в семейном формате и восемь индивидуальных (пять с **и. п.** и три с его матерью).

Использование генограммы помогло структурировать данные семейной истории.

В семьях происхождения: отец — старший брат младшего брата, мать — младшая из шести детей.

Их отцы (деды **и. п.**) — участники Великой Отечественной войны, вернулись с фронта измененные, с алкогольной зависимостью. Матери (бабки **и. п.**) «сохраняли мир в семье», находя эмоциональную близость и поддержку в отношениях с детьми. И отец, и мать Михаила были в симбиотических отношениях со своими матерями. Их сиблинги в силу различных обстоятельств дистанцировались от родителей. Это стало причиной обид, отчуждения и эмоциональных разрывов с ними родителей **и. п.**

Основным объединяющим мотивом в отношениях родителей **и. п.** была забота о детях. Михаил — младший брат старшей сестры. Разница в возрасте между ними составила восемь лет. О втором ребенке родители задумались, когда старшая дочь пошла в школу. В 10-летнем возрасте у Михаила отмечался навязчивый *страх проникновения в квартиру чужих людей*, что по времени *совпало с замужеством сестры*. Он сообщает, что испытывал также и ревность к ее мужу, тревогу за ее будущее. Наблюдался детским психиатром, получал лечение транквилизаторами, что привело к исчезновению симптомов.

С 1988 г. (9 л. **и. п.**) после того, как отец перенес операцию по поводу заболевания почек, в семье основной темой взаимодействия стала тревога матери, придет ли отец домой, жив ли он. Михаил был вполне адаптирован до 2000 г. (20 л. **и. п.**). Он окончил школу, техническое училище, работал, встречался с девушкой.

В 2000 г. уровень тревоги в семье повысился ассоциированно с повторными инфарктами миокарда у отца. Михаил был обследован и прооперирован по поводу узлового зоба щитовидной железы. После операции у него возник навязчивый страх смерти. Он стал тревожным, перестал работать, встречаться с друзьями, общаться с девушками.

После внезапной смерти отца в 2002 г. (22 г. **и. п.**) эмоциональная близость Михаила и матери стала еще более тесной.

На рисунке 1 приведено схематическое изображение семьи Ч. в четырех поколениях (используемые условные обозначения подробно прокомментированы в Приложении 2).

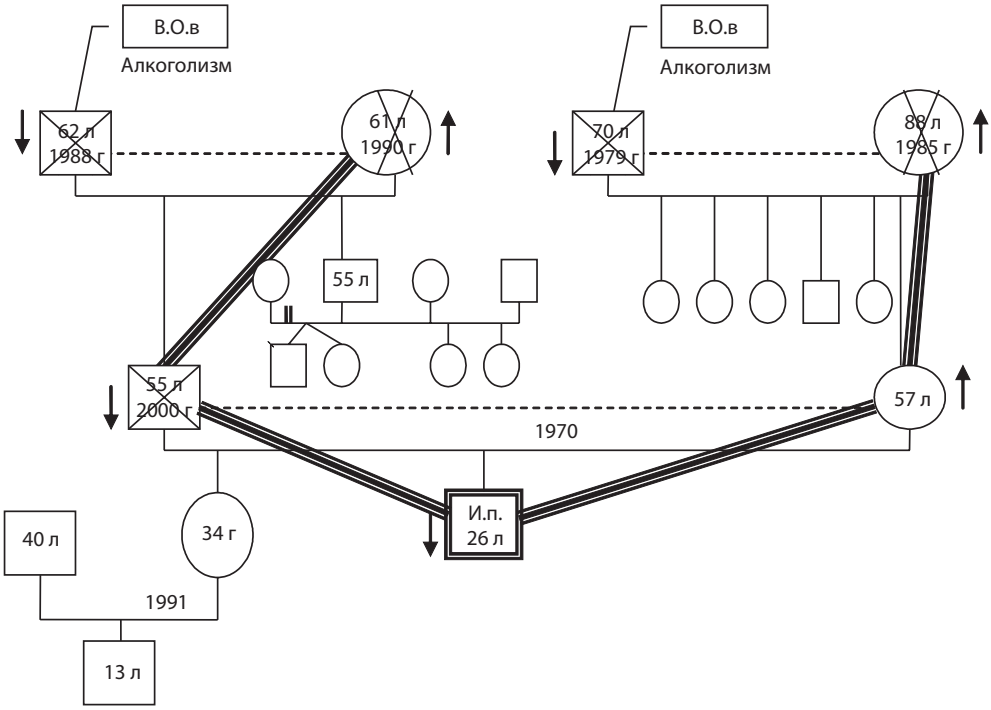


Рис. 1. Генограмма семьи Ч.

Психотерапия основывалась на *системной гипотезе* о морфостатической функции болезни, стабилизирующей симбиотическую диаду мать–сын, сформировавшуюся в результате патологизирующего семейного наследования, при актуальной для данного периода развития семейной системы потребности психологической сепарации Михаила.

Среди *реконструктивных техник* особенно эффективными оказались:

— анализ ресурсных историй прошлого, в котором мать и сын успешно взаимодействовали, преодолевая взаимную тревогу сепарации (в частности, был восстановлен эпизод с первым опытом самостоятельного плавания, когда мать позволила себе доверять способностям сына, что привело к осваиванию им навыка автономного функционирования в трудных условиях);

— психодраматизация (техника перемены ролей матери и сына, с воспроизведением паттернов коммуникации, способствующая их взаимопониманию и снижению эмоционального напряжения привычных взаимодействий);

— позитивная коннотация симптома (возвращение семье полученной информации с учетом позитивных намерений каждого в спасении и заботе друг о друге и роли симптомов Михаила, а затем и его матери в поддержании их сверхблизких отношений);

— парадоксальное предписание (ритуализация устойчивых паттернов взаимодействия для получения опыта и прочувствованного осознания используемых способов поддержания семейного гомеостаза).

В процессе психотерапии отмечалась внезапная смена ролевых позиций. Михаил привел на консультацию свою мать с жалобами на тревогу, одышку в покое и неприятные ощущения в теле. В роли заботливого, гиперфункционального члена семьи он проявлял уверенность и стеничность, требуя от психотерапевта немедленного оказания помощи его матери, как это в недавнем прошлом делала на консультации она. Возвращение описанного взаимодействия в виде обратной связи способствовало более полному осознанию членами семьи функции симптомов в системе отношений.

В психическом состоянии Михаила отмечено снижение тревоги и редукция сенесто-ипохондрических симптомов, что, по нашему мнению, было связано с большей определенностью жизненных перспектив и устранением морфостабилизирующей функции болезни.

Обратная связь от членов семьи. Улучшение самочувствия Михаил связывал с повышением активности и выходом на работу как средством, которое он *сам* открыл для себя в борьбе с болезнью. Неудовлетворенность высказывалась недостаточной активностью психотерапевта и зачастую неправильным пониманием им ситуации. В то же время на вопрос, станет ли он рекомендовать знакомым и близким психотерапию, он ответил утвердительно.

Мать отметила улучшение семейной обстановки, объясняемое улучшением самочувствия сына. Она также указала, что стала бы рекомендовать семейную психотерапию знакомым.

Семья Х.

И. п. — Илья 18 лет. Родители: отец — 44 года, инженер-программист, мать — 41 год, врач-лаборант.

Диагноз: Параноидная шизофрения. Параноидный синдром. Непрерывно-прогредиентное течение.

Семья обратилась на консультацию по рекомендации лечащего врача-психиатра и по собственной инициативе родителей. Первоначальный запрос — поиск новых, правильных и эффективных методов лечения в противовес биологической терапии, направленных на адаптацию сына в коллективе сверстников, улучшение его коммуникации и большую уверенность родителей в его будущем.

Наследственная отягощенность не выявляется. Единственный ребенок в семье, роды в срок, раннее развитие по возрасту.

В три года перенес скарлатину, после которой родители отметили изменения в поведении — «ушел в себя», стал раздражительным. С последствиями перенесенного инфекционного заболевания родители связывают тот факт, что Илья из-за поведенческих нарушений не удерживался в детском саду. Неврологом поставлен диагноз: «Гипертензионно-гидроцефальный синдром, компенсированная

форма», проведено лечение ноотропами. В четыре года впервые осмотрен психиатром, диагноз: «Вариант нормы».

Стационарно обследовался в шестилетнем возрасте в ПБ города А. по месту жительства в связи с трудностями адаптации в коллективе сверстников, повышенной раздражительностью. Выписан с диагнозом: «Резидуально-органическое поражение головного мозга, неврозоподобный синдром». Проведено лечение: м-ра с цитралью, сонапакс 5 мг/сут., сусп. энцефабола 1 ч/л 3 р. в день. Отмечено улучшение состояния, выразившееся в большем спокойствии, облегчении контактов с окружающими, детьми, врачом, отсутствии парасомний (по данным выписки из ПБ).

С 1993 г. семья проживает в городе С.

В школе обучался с 8 лет, программу осваивал хорошо, но возникали постоянные затруднения в связи с неправильным поведением. В коллективе сверстников был объектом частых насмешек и избиений, подчинялся их требованиям, выполняя любые, самые нелепые просьбы. С 9-го класса — на домашнем обучении, в 10–11 классах — в вечерней школе.

В результате интенсивной подготовки с участием репетиторов поступил на физический факультет университета, в котором не справился с обучением, прежде всего в связи с неадекватным поведением (например, по просьбе одногруппников бросил в сторону преподавателя ботинок во время лекции).

На первом курсе оформлен академический отпуск.

В возрасте 18 лет в связи с описанными особенностями поведения обследован в ПНД. Был выписан по требованию родителей, в связи с выраженными нейролептическими побочными эффектами.

В возрасте 19 лет в течение трех месяцев находился на стационарном обследовании и лечении в клинике психиатрии. При поступлении и в дальнейшем был манерен, дурашлив, заявлял о намерении создать «антигравитационную» машину для полетов в космос. В отделении большую часть времени проводил в постели, ни с кем не общался, чему-то улыбался, стереотипно постукивая по стене, часто мастурбировал. В беседах с врачом, многословно резонерствуя, демонстрируя неясность мышления, оживлялся только при описании перспектив создания «машины». Утверждал также, что окружающие испытывают недоброжелательность к нему, проявляя свое отношение в особенных взглядах и специально ему адресованных поступках.

Проведенное лечение рисполептом (до 6 мг/сут) привело к улучшению психического состояния, что проявилось в большей упорядоченности поведения, появлении элементарной, формальной критики к болезни. Выписан с улучшением психического состояния. Купировалась активная психопатологическая симптоматика. Идеи изобретательства дезактуализировались. Поведение стало более упорядоченным. Рекомендовано поддерживающее лечение рисполептом конста под наблюдением психиатров.

Психотерапевтическая работа

По инициативе родителей при формальном согласии Ильи во время нахождения в стационарном отделении клиники психиатрии он посетил четыре группо-

вых занятия в гетерогенной группе пациентов, выписанных из клиники на поддерживающее лечение. На занятиях в группе был малоактивен, в групповую дискуссию не вовлекался. После выписки из стационара прекратил посещение занятий без предупреждения.

Была предложена семейная психотерапия, на которую Илья и родители дали согласие.

На начальном этапе отмечалась тенденция навязывания психотерапевту семьей позиции «эксперта», с попытками его вовлечения в дискуссию о правильности лекарственного лечения и формулировки диагнозов. Родители переживали из-за болезни Ильи. Они конкурировали между собой за успешность заботы о сыне, обвиняли друг друга в неправильности педагогических подходов. Родители обретали сплоченность и единодушие в обсуждении будущего Ильи, объединяясь в тревоге за него.

Психологическая нейтральность позиции психотерапевта способствовала формированию психотерапевтического альянса, что позволяло снизить напряжение, приводя к более открытому обсуждению трудностей и противоречий.

Нелепость поступков Ильи снижала напряжение в отношениях родительской диады, переключая внимание родителей на помощь больному «ребенку», сохраняя семейный гомеостаз.

Вне семьи поведение Ильи привлекало внимание сверстников, помогая ему встраиваться в их взаимодействие, фактически воспроизводя в коллективе способы семейной «адаптации» в роли «козла отпущения».

Болезнь Ильи позволяла родителям в относительно безопасной форме обсуждать их взаимоотношения, помогая отцу почувствовать свою необходимость в роли мужественного покровителя, компенсируя матери дефицит эмоциональной теплоты супружеских отношений в симбиотической связи с сыном.

Анализ семейной истории по генограмме показал следующее.

Илья — единственный ребенок в семье, рожденный от первой беременности через пять месяцев после регистрации брака.

Отец Ильи — младший из двоих братьев. Его отец (дед Ильи) умер, когда отцу Ильи было четыре года. Их мать (бабка Ильи) замуж больше не выходила. Была заботливой, тревожной, свою любовь проявляла в кормлении детей. Отец Ильи в детстве переживал из-за своей полноты (он и сейчас недоволен своей фигурой, не имея явных физических изъянов и признаков полноты). Его старший брат (на 3,5 года) всегда был более худой и считался в семье более успешным. При этом в 1998 г. он развелся с женой, которая с их совместным сыном живет в городе К., и с тех пор проживает вместе с матерью (бабкой Ильи). У него нет работы, прописки, личная жизнь — в непродолжительных увлечениях. Он находил со своей матерью общие темы для общения в приготовлении пищи.

Мать Ильи в семье происхождения — старшая сестра младшей сестры. Младшая (на пять лет) сестра страдает алкоголизмом, как и их отец (дед Ильи). Сестра очень близко общается с отцом, они совместно алкоголизируются. Есть и другие объединяющие их интересы.

То есть в семьях происхождения супругов отмечались сходные истории и взаимодействия. При различных причинах (смерть супруга в семье происхождения отца и алкоголизм супруга в родительской семье матери) имеются нарушения диадных супружеских взаимоотношений, являющиеся причиной незавершенной сепарации самих родителей Ильи. Их сиблинги находились в симбиотических отношениях с родителями противоположного пола, поддерживаемых в том числе благодаря формированию беспомощного, симптоматического поведения (алкоголизм, социальная дезадаптация). В отношениях с Ильей родители конкурировали между собой за успешность его «спасения», переводя в более безопасную плоскость их длительно существующий супружеский конфликт.

В данной ситуации родители Ильи воссоединялись в заботе о больном «ребенке», откладывая на неопределенное время разговор о судьбе их брака. Болезнь выполняла морфостатическую функцию, удерживая триаду от реализации актуальных потребностей развития. В этом и состояла наша психотерапевтическая *гипотеза*, определившая основные *цели психотерапии*:

1. Снижение в семейной системе эмоционального напряжения, связанного с чувством вины из-за болезни сына и тревогой за его будущее.
2. Устранение паттерна триангуляции[1] сына в родительский конфликт, т. е. разграничение супружеской и родительской подсистем.
3. Уменьшение вероятности рецидива психического заболевания у Ильи и повышение уровня его социальной адаптации.

Супружеская встреча показала наличие «патовой ситуации». Они решили не разводиться до тех пор, пока Илья не «встанет на ноги». Завышенные требования родителей способствовали неуспешности Ильи и позволяли бесконечно долго откладывать вопрос о расторжении их брака.

Инвариантное предписание в процессе его реализации позволило выявить тревогу отца в связи с сепарацией Ильи и необходимостью неопосредованного взаимодействия с супругой.

Открытое обсуждение вопросов распределения власти и руководства в семье способствовало снижению вовлеченности Ильи в «вертикальные» коалиции с родителями.

На рисунке 2 приведено схематическое изображение семьи Х. в четырех поколениях (используемые условные обозначения подробно прокомментированы в Приложении 2).

---

[1] Триангуляция — в данном случае — вовлеченность сына в конфликт родителей в качестве дисфункционального стабилизатора их отношений. В широком смысле — вовлечение третьего участника для стабилизации отношений диады и снижения эмоционального напряжения в системе [Bowen M., 1978].

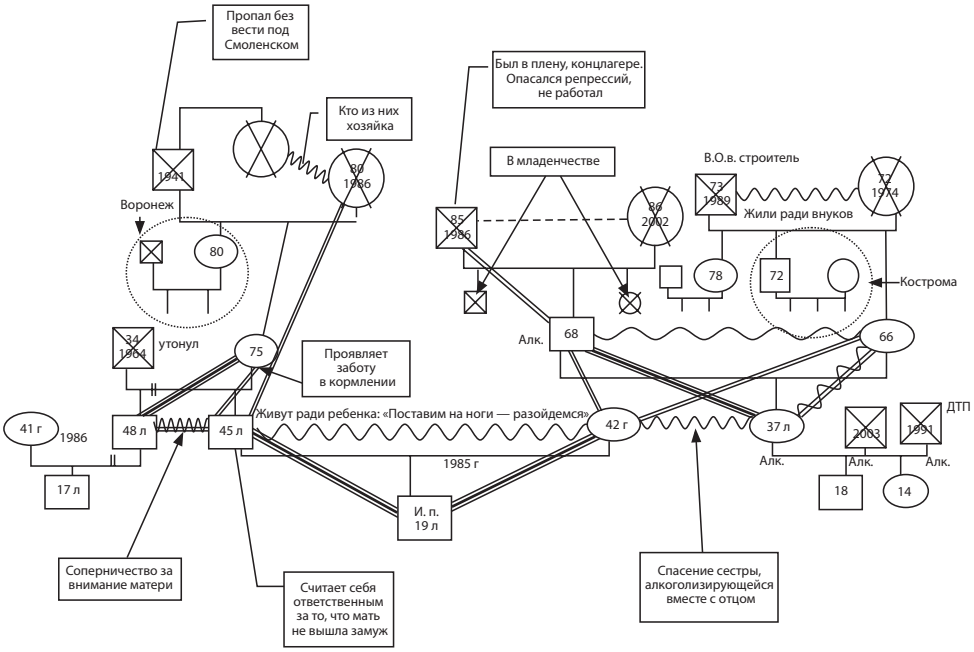


Рис. 2. Генограмма семьи Х.

Результаты психотерапии

Илья стал более активным. Проявляет инициативу в выполнении хозяйственных дел и в уходе за собой. Возобновив обучение в университете, удерживается в коллективе сверстников, не проявляя прежней дурашливости. Родители смогли поговорить о своих взаимоотношениях, которые стали более открытыми и независимыми. Каждый из них более открыто выстраивает отношения с внесемейным окружением.

Семья Ф.

И. п. — Алексей 26 лет.

Отец 50 лет, инженер, мать 50 лет, учитель физкультуры в общеобразовательной школе.

Диагноз: Параноидная шизофрения. Параноидный синдром. Непрерывно-прогредиентное течение.

Психически болен с 13 лет (2002 г.). Отмечалась преимущественно параноидная симптоматика. Обследовался и лечился в психостационаре в течение шести месяцев.

В связи с выраженностью побочных эффектов традиционные нейролептики были заменены на рисполепт в виде монотерапии.

Обратились по направлению лечащего врача-психиатра. Инициатор визита к психотерапевту — мать Алексея, Вера Петровна, 50 лет, учитель физкультуры

в общеобразовательной школе — пришла с *запросом* на социализацию 18-летнего сына. Она была настроена на «поиск более эффективного лечения» при меньшей выраженности побочных эффектов, предполагая заочную конкуренцию психиатра и психотерапевта.

На приеме мать стремилась занимать место за спиной Алексея, напряженно сидела у двери, а Алексей садился ближе, но заявлял, что пришел почти по принуждению матери. Оба избегали активного заявления темы, с готовностью перебивая и комментируя слова друг друга, постепенно сливаясь в один «дуэт».

На этапе *присоединения* удалось снизить эмоциональное напряжение матери, которая постепенно смогла поменять свое расположение в кабинете (от позиции у двери, за спиной Алексея, к положению на кресле, рядом, напротив психотерапевта), и приступить к более конструктивному обсуждению возможностей и перспектив.

Алексей проживает в двухкомнатной квартире с матерью и младшим братом. Отец обоих сыновей в основном живет у своей матери, но принимает участие в трудностях, связанных с болезнью и лечением Алексея. Ранее в квартире проживала бабушка Алексея по матери, чью комнату он занял после ее смерти, определив комнату как свою территорию и врезав замок в межкомнатную дверь. Он запирает дверь, выходя в места общего пользования, избегает с матерью общения, которое, тем не менее, постоянно возникает в связи с его необычным поведением.

Исследована семейная история.

Алексей — старший брат младшего на два года брата.

Ранние смерти мужчин по линии матери, повышающие ее тревогу за сыновей.

Вовлеченность прародителей в отношения супругов — родителей Алексея, соперничество его матери со своей матерью, которая, по ее мнению, неправильно подходила к воспитанию, позволяя бесконтрольное участие в опасных предприятиях.

Брак родителей Алексея был заключен в год его рождения, а официально расторгнут по достижении школьного возраста его младшим братом, что подтверждает детоцентрический характер отношений в семье.

Коалиция отца Алексея с его матерью против его отца, стабилизируемая этим противостоянием, и замена аутсайдера после его смерти на мать Алексея, приведшая к усилению конфликта матери со свекровью и разводу родителей пациента.

Циркулярное интервью выявило следующее взаимодействие в диаде мать–сын.

Алексей, запирая дверь своей комнаты, часто начинал выть и стучать головой о стену до тех пор, пока мать не врывалась в дверь, а затем он начинал от нее отбиваться, выгоняя и упрекая в попытках вмешательства в его жизнь. Иногда и Алексей начинал от матери требовать объяснения по поводу ее телефонных разговоров или упрекать ее в закрытости, а следом — в своей изолированности от общения и неспособности построить свою жизнь, вызывая этим ответную критику и провоцируя дополнительный сверхконтроль с ее стороны.

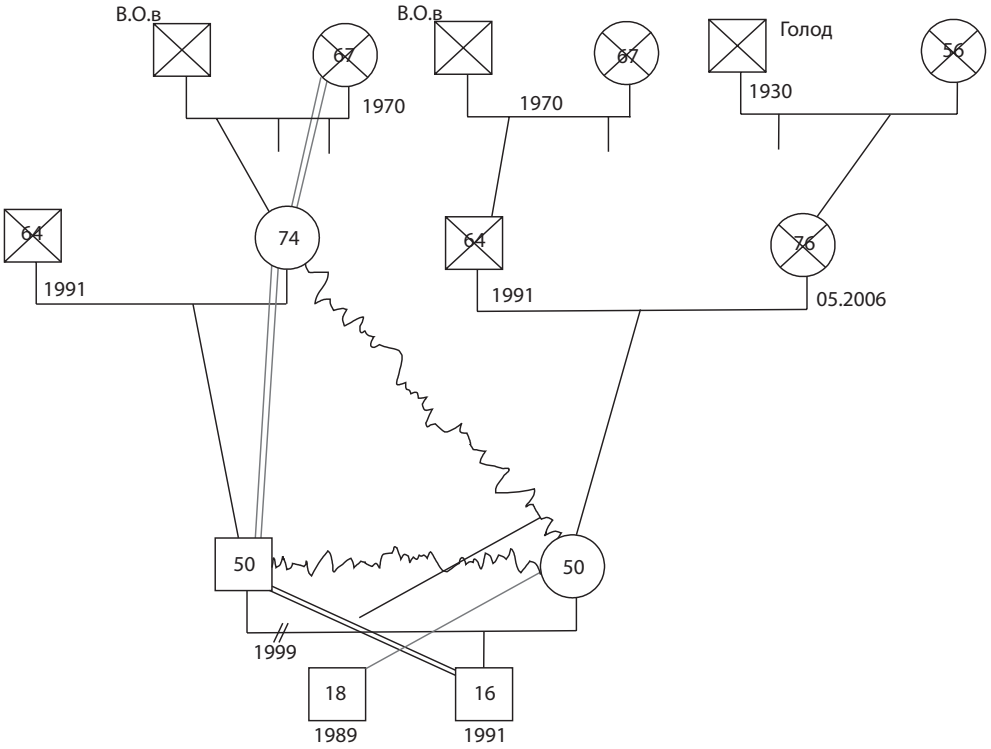


Рис. 3. Генограмма семьи Ф.

Таким образом поддерживалась «патовая» ситуация, в которой Алексей, руководствуясь своим стремлением к сепарации, формально одобряемым его матерью, доказывал ей и себе собственную в этом неэффективность, что повышало напряжение, приводя к конфликту, заканчивающемуся эмоциональной разрядкой и возвращением на исходные позиции.

Наша *гипотеза* состояла в том, что проблемы социальной адаптации и нелепое поведение, демонстрируемое Алексеем дома, выполняли морфостатическую функцию, позволяя отложить на неопределенное время «после болезни» разговор об изменениях, связанных с предстоящей сепарацией сыновей и выстраиванием с ними «взрослых» отношений соответственно новому этапу жизненного цикла семьи. Болезнь также позволяла поддерживать взаимодействие родителей, главным образом, в форме взаимных упреков друг другу и взаимного выражения приверженности семье в заботе о «больном ребенке».

Исходя из сформулированной гипотезы, мы направили психотерапию на снижение эмоционального напряжения в системе с целью последующей реконструкции семейных отношений, на основе осознанного выбора собственных позиций, с принятием на себя ответственности за построение взаимоотношений с другими членами семьи.

В процессе психотерапии отмечалась тенденция вовлечения психотерапевта в системное взаимодействие, с попытками заключения коалиций и делегирования ему ответственности за устройство и будущее семьи. Мать «приносила» все более изощренные по экспрессивности и натурализму рассказы о «сумасшествии» Алексея и пыталась выяснить через психотерапевта содержание мыслей и переживаний сына, а он жаловался психотерапевту на деспотизм матери, преследование и лишение его самостоятельности.

Оба стремились к обсуждению ошибочных, по их мнению, действий психиатров, «предлагая» психотерапевту конкурентную позицию по отношению к ним, что становилось объединяющей и стабилизирующей темой для отношений Алексея и Веры Петровны.

На индивидуальных встречах с обоими участниками симбиотической диады проводилась работа, направленная на изучение возможностей индивидуального функционирования, с расширением горизонтальных отношений в социуме. Применялись техники выстраивания ресурсных историй на основе сбалансированного исследования негативного и позитивного опыта. Существенным компонентом индивидуальных встреч явилось и использование элементов психообразования, без выхода из нейтральной позиции, направленное на увеличение объема знаний клиентов о спектре их возможностей и перспектив.

На семейных встречах исследовалось системное взаимодействие, с последующей позитивной коннотацией симптоматического поведения и использованием психодраматизации для реконструкции привычных паттернов функционирования.

Взаимное стремление к близости и тревога сепарации стали осознанными и нашли «легальное» и структурированное выражение через предписанные им парадоксальные ритуалы.

Более того, ритуализация создала временные, территориальные и ситуативные границы во взаимодействии, увеличив дистанцию в отношениях, способствуя таким образом выстраиванию «горизонтали» каждого.

В результате достигнуто снижение напряжения в семье, с более отчетливым обозначением границ в отношениях, что сказалось в повышении социального возраста и снижении уровня психопатологических симптомов у Алексея.

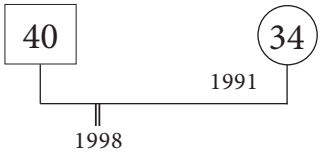
Условные обозначения методики «семейная генограмма»

— мужчина 40 лет

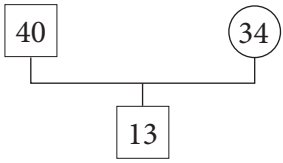
— идентифицированый пациент

— женщина 34 года

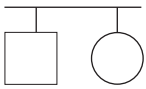
— член семьи, умерший в 2002 г. в возрасте 55 лет



— брак, зарегистрированный в 1991 г. и расторгнутый в 1998 г.

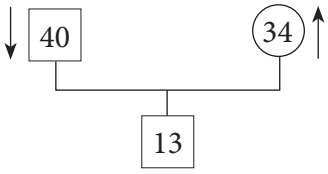


— родители с ребенком 13 лет



— сиблинги

— близнецы



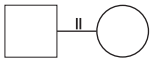
— гиперфункционирующая мать и гипофункционирующий отец

Типы отношений

— сверхблизкие симбиотические

— дистантные

— конфликтные



— эмоциональный разрыв

— близость и конфликт

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ МОРФОМЕТРИЯ ГИППОКАМПА В НОРМЕ И ПРИ РЯДЕ ПСИХИЧЕСКИХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Н. И. Ананьева, Т. А. Саломатина, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова, Р. В. Гребенщикова

1. ВВЕДЕНИЕ

Многие психические и неврологические заболевания, в первую очередь сопровождающиеся нейродегенерацией, по мере прогрессирования проявляются атрофическими изменениями головного мозга [17, 18, 21, 31, 38, 42–44]. При всех этих заболеваниях количественная оценка атрофического процесса является одним из критериев тяжести поражения [20], показателем тяжести процесса [31], биомаркером эффективности лечения [6, 12, 25, 32].

Несмотря на информативность метода магнитно-резонансной томографии (МРТ), связанной с возможностью получения трехмерных изображений, высокой тканевой контрастностью, возможностью получения очень тонких срезов, объем получаемой информации об анатомических структурах головного мозга настолько велик, что визуальный анализ не дает возможности уловить минимальные изменения в размерах и объемах структур головного мозга [12, 24, 26, 32, 35].

И поэтому возникает необходимость прибегать к автоматическим и полуавтоматическим компьютеризированным методам анализа данных для четкого определения минимальных изменений структур мозга [20, 21, 26, 36, 41].

Одним из таких методов, повышающих возможности метода МРТ, является метод воксель-базированной морфометрии, позволяющий количественно оценить изменения размеров структур, в первую очередь уменьшение объема серого, белого вещества — диффузные и локальные изменения мозговых структур, в том числе гиппокампа, его субсегментов и субрегионов [9, 11, 15, 35].

Недостаточная разработанность нормы объемных и линейных размеров структур головного мозга, ответственных за функционирование когнитивной и эмоциональной сферы человека, в первую очередь гиппокампальной формации, приводит к тому, что многие вопросы морфометрии и вариантов строения различных отделов головного мозга при психических заболеваниях до настоящего времени носят противоречивый характер и остаются до конца невыясненными [27, 28, 37]. Поэтому столь актуальным является поиск методов получения и обработки изображений, позволяющих уловить минимальные изменения в размерах и объемах структур головного мозга [39, 40].

2. ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

2.1. Актуальность темы исследования

В настоящее время в международной литературе широко обсуждается вопрос о заинтересованности структур лимбической системы, в том числе гиппокампа,

в реализации различных патологических состояний головного мозга [27, 28, 32, 37, 38]. Однако получаемые результаты противоречивы [3, 6, 8, 10]. В том числе это может быть связано с недостаточной разработанностью нормы объемных и линейных размеров структур головного мозга, ответственных за функционирование когнитивной и эмоциональной сферы человека, в том числе в разные возрастные периоды [17, 30, 32].

Кроме того, гиппокампальная формация является сложно организованной структурой, состоящей из нескольких отделов — субрегионов (головка, тело, хвост) и субполей (CA1-CA4, subiculum, presubiculum, fasciadentatus), вероятно, по-разному меняющихся в зависимости от тех или иных психических нарушений [4–6, 13, 14].

Последние годы все большее внимание привлекает МРТ воксель-базированная морфометрия, получающая цифровые данные о структурах головного мозга, в том числе и внутренней структуре сложно организованных отделов головного мозга, таких как гиппокампальная формация [21, 34]. Получение данных о субполях и субрегионах гиппокампа дает возможность выявить изменение этих отделов как при возрастном старении, так и при ряде психических заболеваний и следить за этими изменениями в динамике, в том числе в процессе лечения [7, 12, 15].

2.2. Понятие о сегментации изображений, виды сегментаций

Основной задачей при оценке общей и локальной атрофии является сегментация — классификация тканей мозга, в частности серого вещества, белого вещества и спинномозговой жидкости, с целью их количественного анализа. МРТ изображения наиболее подходят для данной задачи в силу высокой тканевой контрастности. Характеристики МРТ изображений в значительной степени зависят от параметров и условий их получения. Однако идеальные изображения на практике получить невозможно из-за возникающих артефактов — шумов, неоднородности магнитного поля и эффекта частичного объема, в результате чего выделенные классы значений интенсивности сигнала, соответствующие разным тканям, пересекаются [39].

В результате межтканевая граница является нечеткой, что приводит к возникновению погрешностей при сегментации.

2.3. Методы постобработки, используемые для сегментации изображений

В настоящее время существует множество методов автоматизированной компьютерной сегментации изображений, различающихся между собой алгоритмами классификации, обработки ошибок и контроля результатов. При широком разнообразии программного обеспечения, использующего данные методы для сегментации структур головного мозга, получаемые результаты не всегда точны [26, 39]. Для программных продуктов характерна ориентированность на узкие задачи, сложность настройки для применения в практике. Поэтому для полноценного морфометрического анализа структур головного мозга необходимо использовать

последовательный ряд специально отобранных, апробированных специализированных приложений, настроенных для выполнения конкретных клинико-диагностических задач [22–24].

МРТ волюметрия стала первым неинвазивным методом точной оценки объема внутричерепных структур in vivo [26]. Однако большинство методов количественного анализа объемных характеристик МРТ изображений даже сегодня основаны либо на сегментации вручную (то есть осуществляются исследователем путем обрисовки внешнего контура области интереса на каждом срезе), либо на полуавтоматической сегментации, которая также требует непосредственного участия исследователя.

Как ручные, так и полуавтоматические методы требуют больших временных затрат, поэтому являются слишком дорогими и неудобными для использования в клинической практике.

Очевидно, что для внедрения в клиническую практику необходимо иметь инструменты быстрого и надежного автоматического измерения объемов анатомических структур и патологических очагов.

В настоящее время разработаны и продолжают совершенствоваться различные варианты программного обеспечения сегментации структур головного мозга в полностью автоматическом режиме [20, 24].

В литературных источниках сведения об унифицированных методиках, использующих комплексные последовательности различных алгоритмов и позволяющих проводить комплексное морфометрическое исследование анатомических структур и патологических очагов головного мозга у пациентов с неврологическими и психическими заболеваниями, достаточно скудны, а результаты зачастую противоречивы.

2.4. Методы автоматизированной постпроцессинговой обработки МРТ изображений, используемые в морфометрическом анализе

Сегментация здоровых тканей различных типов, а также патологических очагов, является основной частью постпроцессинговой обработки МРТ изображений головного мозга с целью их волюметрической оценки. Принцип сегментации заключается в разделении изображения на различные регионы в соответствии с интенсивностью МР сигнала, которая, в свою очередь, зависит от типа ткани. Выделенные регионы характеризуются общими свойствами и, как правило, связаны функциональными и анатомическими характеристиками. Разделение изображения на регионы осуществляется в соответствии с поставленной задачей. В одних случаях сегментация применяется в качестве последнего шага интерпретации исследования, например, для уточнения границ и объема патологического процесса. В других случаях она служит предварительным шагом для последующего анализа, например, при воксельной морфометрии структур мозга.

Предпочтительно использовать автоматическую сегментацию, т. к. ручные методы требуют значительных трудовых и временных затрат, характеризуются низкой воспроизводимостью [26, 39] и требуют высокой классификации иссле-

дователя. Однако для успешного проведения автоматической сегментации необходимо преодолеть ряд технических ограничений, к которым относится сравнительно невысокое пространственное разрешение, низкая контрастность изображений, нечеткие границы между структурами, шум и артефакты в исходных данных [39].

2.4.1. Ограничения и артефакты сегментации

Причин появления артефактов много, это и следствия протекания биологических процессов — движения тела или жидкости, и технические артефакты [22, 23, 24]. Например, такие артефакты, как шум и эффекты частичного объема, возникают, когда несколько тканей попадают в один воксель. Чтобы компенсировать эти артефакты, в последнее время растет интерес к нестандартным методам сегментации, таким как FCM (Fuzzy C-means clustering algorithm), когда воксели могут быть определены с различной степенью принадлежности [21, 39].

Существует три основных вида технических ограничений, в значительной степени способных повлиять на точность сегментации:

- исходные изображения содержат шумы, влияющие на интенсивность сигнала отдельных вокселей и затрудняющие их классификацию;
- изображения имеют неоднородную интенсивность, которая заключается в том, что уровень интенсивности сигнала одного класса ткани изменяется в разных зонах изображения (при этом разница между уровнями сигнала от тканей разных классов для каждой такой зоны сохраняется);
- количество вокселей в изображении ограничено, что приводит к эффекту частичного объема, когда в результате малого пространственного разрешения происходит наложение различных структур внутри одного вокселя.

Помимо технических ограничений на точность сегментации могут влиять различные артефакты изображения, вызванные, например, движением пациента во время исследования.

Также ключевым фактором для успешного выполнения процесса сегментации является исходная контрастность изображения. Тем не менее, известны различные подходы, позволяющие гибко настраивать параметры сегментации для успешного преодоления данных ограничений. К тому же методы автоматической сегментации изображений постоянно оптимизируются, так как представляют немалый интерес [26].

2.5. Основные методы морфометрии головного мозга

При изучении головного мозга основными диагностическими данными являются данные о состоянии серого вещества (GM), белого вещества (WM) и спинномозговой жидкости (CSF). Пример сегментации изображений представлен на рисунке 1.

Программные пакеты сегментации оснащены функциями, которые помимо вышеперечисленных тканей сегментируют головной мозг на отдельные структуры и их составляющие. Несовершенство программ для сегментации проявляется,

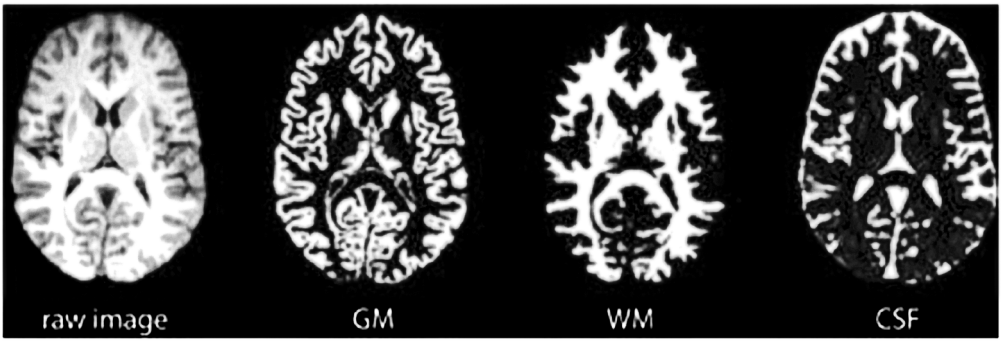


Рис. 1. Сегментация МР изображения на белое вещество (WM), серое вещество (GM) и спинномозговую жидкость (CSF)

прежде всего, в зависимости результатов постобработки от автоматизированного алгоритма и от качества исходных данных [20].

Существует множество различных подходов к сегментации данных, которые делятся на три типа: структурные, стохастические и смешанные методы. Кроме того, все методы сегментации изображений независимо от их типа можно условно разбить на три поколения, каждое из которых представляет новый уровень развития алгоритмов [39].

Структурные методы основаны на информации о структуре объекта и используются только для изображений высокого разрешения. Главное их достоинство — это возможность сегментации отдельной области интереса, а недостаток — зависимость от оператора, который должен выбрать исходные параметры. К структурным методам относятся граничные и морфологические методы, модели активного контура, поток вектора градиента и другие. Стохастические методы базируются на математическом анализе данных и с их помощью возможна автоматическая обработка большого набора данных. К ним относят классификаторы, кластерный анализ, случайное поле Маркова и другие. В сравнении со структурными методами, стохастические выигрывают по удобству обработки МРТ данных. Но при этом опять невозможно полностью отказаться от «ручной» обработки, так как в большом количестве данных оператору приходиться самому находить данные, связанные с областью интереса. Для решения разных задач были разработаны смешанные подходы, которые соединяют в себе вышеописанные методы. К ним можно отнести: искусственные нейронные сети, методы с опорой на анатомические атласы, наращивание области и другие [20, 39].

Первыми автоматическими нейроанатомическими вычислительными алгоритмами стали методы воксельной морфометрии (VBM) и деформационной морфометрии (DBM), в частности, тензорная морфометрия (TBM) [39].

Воксельная морфометрия основана на вычислении локальных различий ткани головного мозга после нивелирования выраженных различий в анатомическом строении и пространственном положении. Это достигается путем про-

странственной нормализации (регистрации) структурных изображений в единое стереотаксическое пространство, дальнейшей сегментации серого и белого вещества, выпрямления кортикальных борозд и извилин и статистического анализа для выявления различия между группами [39].

Морфометрический анализ мозга осложняется существенной вариабельностью размеров черепа и внутричерепных структур в популяции, что требует внедрения дополнительных процедур измерения размеров головы и их учета при сравнительном структурном и функциональном анализе данных, в частности, измерении региональных объемов и темпов развития общей атрофии. Показатели, которые обычно используют для этой цели, включают измерение полного внутричерепного пространства (ВЧП) на основе МРТ и КТ (Total Intracranial Volume — TIV, в некоторых источниках TICV и ICV). Таким образом, нормализация с учетом ВЧП увеличивает надежность морфометрических измерений, например, различий объема серого вещества в процессе старения [21].

2.6. Применение воксельной морфометрии при неврологических и психических заболеваниях

Магнитно-резонансная морфометрия — это изучение изменений объемов структур головного мозга, а также различий в составе его тканей посредством измерения их размеров. В настоящее время распространенность мануальных и полуавтоматических методов количественного анализа объемных характеристик МР-изображений достаточно велика. К недостаткам этих методов относятся затраты времени, зависимость от оператора и низкая воспроизводимость [20]. В связи с этим применение и усовершенствование методов автоматической сегментации представляется крайне актуальным. Единого метода морфометрии головного мозга не существует, поэтому для более точного анализа целесообразно совмещать методы постобработки в соответствии с задачами исследования [21]. Для получения данных об объеме мозга или его частей перед расчетом необходимо выделить зоны, представляющие интерес (ROI — region of interest) на исходных изображениях [21]. В традиционной морфометрии после выделения зон интереса объем всего головного мозга или его разделов измеряется с помощью расчета. Это занимает не только достаточное количество времени, но и в связи с тем, что малые различия в объеме не всегда могут быть учтены, приводит к неточным данным. Более точные показатели удается получить с помощью воксельбазированной морфометрии (VBM) [21].

Описание морфометрии на основе вокселей (VBM-voxel-based morphometry) впервые было опубликовано в 2000 году [39]. Вокселем называется элемент объема, представленный значением (в трехмерном пространстве), которое соответствует пикселю для данной толщины среза. Интенсивность сигнала вокселя пропорциональна интенсивности соответствующих пикселей МРТ [39]. В воксельбазированной морфометрии применяется статистический подход — соотнесение непараметрических данных. Ряд специальных операций обработки в каждом вокселе, предшествующих нахождению абсолютных значений объема, сводит

к минимуму риск получения недостоверных данных [1, 23]. Для воксельной морфометрии используются томографы с постоянным магнитным полем от 1,5 Т. Благодаря этому становятся хорошо видны объемы однородных тканей и повышается чувствительность к изменениям морфологии головного мозга. Одно из основных преимуществ VBM — возможность определять минимальные значения потери объемов структур головного мозга для конкретного больного, не прибегая к сравнительному анализу анатомии общей популяции [39].

Уменьшение объема головного мозга, как проявление церебральной атрофии, является общей чертой многих неврологических и психических заболеваний [24]. Выделяют общую (тотальную) и регионарную (локальную) атрофию. Под общей атрофией понимают уменьшение объема мозговой паренхимы и увеличение объема ликворосодержащих полостей — субарахноидальных пространств и желудочков мозга. Уменьшение объема отдельных структур мозга называют регионарной атрофией [25].

2.6.1. Лучевая анатомия субполей и субрегионов гиппокампа

Гиппокамп (hippocampus) – часть переднего мозга, давно привлекающая внимание исследователей в связи с важной ролью, которую она играет в контроле различных форм поведения. Морфологически гиппокамп представлен стереотипно повторяющимися модулями, связанными между собой и с другими структурами [32–34]. Неоспорима роль гиппокампа в механизмах памяти, в частности, пространственной памяти, и контроле пространственного обучения. Исследования гиппокампа имеют большое прикладное значение, так как нарушением функционирования этой структуры сопровождаются такие заболевания как височная эпилепсия, болезнь Альцгеймера, шизофрения и т. д. [34, 40, 41].

Несмотря на длительный период изучения, особенности функционирования гиппокампа постоянно уточняются, и их трактовка часто является предметом дискуссии. Особенно это касается специфических особенностей его полей и субрегионов. В настоящее время имеются многочисленные доказательства функциональной гетерогенности, модульного строения гиппокампа вдоль его оси, от септального по темпорального полюса [31]. Многочисленные связи гиппокампа со структурами как лимбической системы, так и других отделов мозга определяют его многофункциональность [32].

Гиппокамп входит в гиппокампальную формацию, включающую также зубчатую фасцию, субикулум, пресубикулум и энторинальную кору, и является ключевой структурой лимбической системы мозга. Собственно гиппокамп (или аммониев рог) представляет собой плотную ленту клеток, тянущуюся в переднезаднем направлении вдоль медиальной стенки нижнего рога бокового желудочка мозга (рис. 2). Основные нервные клетки гиппокампа представлены пирамидными нейронами и полиморфными клетками. Являясь древней корой, гиппокамп состоит из 3 основных слоев: полиморфного слоя (*stratum oriens*), слоя пирамидных нейронов (*stratum pyramidale*) и молекулярного слоя (*stratum radiatum* и *stratum lacunosum moleculare*) (рис. 3).

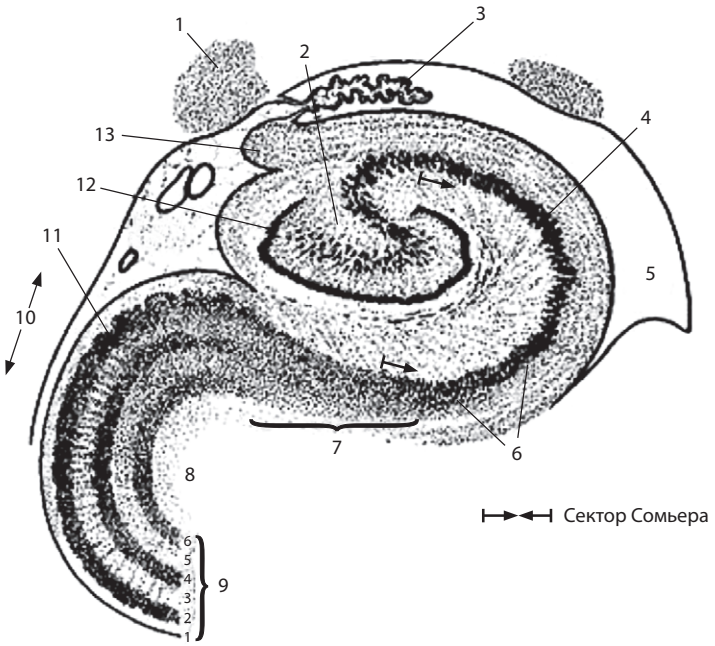


Рис. 2. Схема строения гиппокампа:

1 — *Corpus geniculatum laterale*, 2 — концевая пластинка аммониева рога, 3 — *Plexus choroidus*, 4 — плотная нейрональная пластинка аммониева рога, 5 — *Corona inferior*, 6 — рыхлая нейрональная полоска аммониева рога, 7 — *Subiculum*, 8 — *Gyrus parahippocampalis*, 9 — шестислойная кора обонятельного мозга, 10 — ствол мозга, 11 — *Presubiculum*, 12 — *Gyrus dentatus*, 13 — *Fimbria hippocampi*

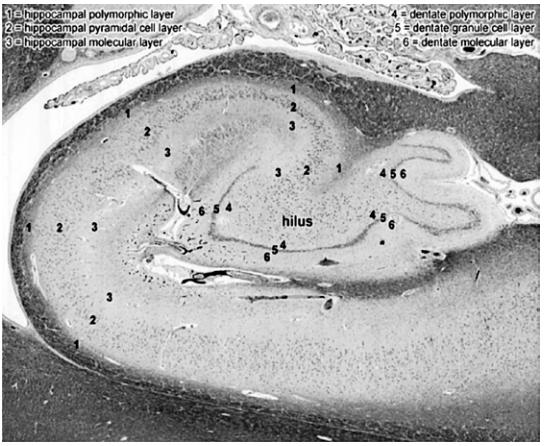


Рис. 3. Морфологический разрез гиппокампа
(цит. по: Гистология, эмбриология, цитология: учебник / Ю. И. Афанасьев, Н. А. Юрина, Е. Ф. Котовский и др. 6-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. 800 с.: ил.)

Слой, лежащий на вентрикулярной поверхности гиппокампа (*alveus),* состоит в основном из идущих в горизонтальном направлении миелинизированных аксонов пирамидных нейронов гиппокампа. Базальные дендриты и начальные

сегменты аксонов находятся в полиморфном слое. Далее следует слой пирамидных нейронов, а затем *stratum radiatum*, содержащий стволы апикальных дендритов и *stratum lacunosum moleculare*, где располагаются претерминальные и терминальные ветвления апикальных дендритов. Четкая организация цитоархитектоники гиппокампа сохраняется на всем его фронтокаудальном протяжении, что позволяет говорить о его ламинарной организации [16] (рис. 3).

Особенности цитоархитектоники пирамидного слоя гиппокампа послужили основанием для его деления на 4 основных поля, ориентированных в медиолатеральном направлении и обозначаемые как CA1–CA4. Основными полями собственно гиппокампа считаются поля CA1 и CA3. Поле CA1 отличается небольшими, плотно расположенными в 2 слоя пирамидными нейронами, клетки этого слоя в CA3 области имеют очень крупные размеры, расположены не так плотно. Аксоны пирамидных нейронов CA3 дают так называемые коллатерали Шаффера, контактирующие с апикальными дендритами пирамид CA1. Эти связи являются двумя основными ассоциативными путями гиппокампа, соединяющими воедино его основные элементы. Таким образом, гиппокамп можно представить как набор последовательных морфофункциональных сегментов, которые могут функционировать относительно независимо. CA3 поле Бродмана является точкой конвергенции потоков информации от ассоциативной коры и филогенетически древних образований ствола мозга.

2.6.2. Программное обеспечение для автоматизированной сегментации субполей и субрегионов гиппокампа

Для автоматизированной сегментации субполей и субрегионов гиппокампа применяется программный пакет FreeSurfer 6.0. Начиная с версии 6.0 появился дополнительный модуль, обеспечивающий данную функцию.

FreeSurfer — это программный пакет инструментов для автоматизированной реконструкции и анализа структур ГМ. С помощью FreeSurfer можно производить сегментацию белого вещества и серого вещества (кортикального и субкортикального), анализировать различные ткани методом проекции индивидуальных изображений ГМ на сферическую поверхность стандартного размера. Программа FreeSurfer также используется для получения статистических данных о толщине, площади и объеме любой анатомической области ГМ. Кроме алгоритмов реконструкции поверхности, FreeSurfer имеет автоматизированный алгоритм сегментации внутренних анатомических структур. Этот сложный алгоритм базируется на методе объединения информации из разных источников: интенсивности МР-изображения, вероятностного расположения тканей (на основе анатомического атласа) и данных о локальном пространственном расположении структур [24, 36]. Сегментация программы FreeSurfer основана как на субъектно-независимом вероятностном атласе, так и на конкретных значениях. Атлас построен из учебного набора объектов ГМ (поверхности или тома), которые были помечены вручную. Эти метки затем отображаются в общее пространство (пространство MNI305 для объемов и сферическое пространство для поверхностей) для дости-

жения двухточечного соответствия для всех предметов. «Точка» является вокселем в объеме или вершиной на поверхности. В каждой точке пространства существует метка, которая была назначена каждому субъекту и измеренное значение для каждого объекта. Затем в каждой точке вычисляются три типа вероятностей. Во-первых, вычисляется вероятность того, что точка принадлежит каждому из классов меток. Второй тип вероятности вычисляется из пространственной конфигурации меток, которые существуют в обучающем наборе, который называется функцией окрестности. Функция окрестности — это вероятность того, что данная точка принадлежит метке, заданной классификацией соседних к ней точек. В-третьих, функция распределения вероятности (PDF) измеренного значения оценивается отдельно для каждой метки в каждой точке. Для маркировки на основе объема измеренное значение представляет собой интенсивность в данном вокселе. PDF моделируется как нормальное распределение, поэтому нужно только оценить среднее и дисперсию для каждой метки в каждой точке пространства. Из результатов научных исследований известно, что этот процесс статистически идентичен процедуре оценки «вручную», а также мало чувствителен к изменениям параметров поглощения [39].

Рис. 4. Схема работы программного пакета FreeSurfer

2.6.3. Воксель-базированная морфометрия гиппокампа, его субполей и субрегионов при депрессии, болезни Альцгеймера, возрастном старении

Гиппокамп является наиболее изученной областью головного мозга при аффективных и когнитивных расстройствах. Однозначного мнения о нормальных

объемах гиппокампа и амигдалы не существует, однако многое авторы сходятся в данных об уменьшении объемов структур лимбической системы у больных депрессией. Но и эти данные неоднозначны и различаются в мужской и женской популяции, в разных возрастных категориях. Так, в исследованиях ряда авторов, уменьшение объема гиппокампа определялось наиболее часто у пациентов с депрессией [3, 10], хотя некоторые авторы не нашли объемных различий у пациентов с депрессивным расстройством и контрольной группой здоровых лиц [13], другие же в своих работах, наоборот, отмечали тенденцию к увеличению объема этой области при депрессии.

Для уточнения этого положения мы сравнили наличие вариантов строения гиппокампа у здоровых добровольцев и пациентов с депрессиями. Наиболее часто встречающийся вариант с наличием ключевого критерия в виде неполной инверсии гиппокампа в виде изолированно округлой формы и в сочетании округлой формы с глубокой вертикальной коллатеральной щелью был выявлен у 17,8% здоровых добровольцев и 20% пациентов с депрессией. В нашем исследовании различия в объемах гиппокампа у пациентов с депрессией по сравнению со здоровыми добровольцами также не было выявлено.

Уменьшенный объем гиппокампа обнаруживался у пациентов, перенесших множественные депрессивные эпизоды, в сравнении с пациентами, находящимися в ремиссии или после манифестации заболевания [10]. Таким образом, уменьшение объема гиппокампа может иметь связь с повторными эпизодами развития депрессии [7], и рядом исследователей была обнаружена отрицательная корреляция между объемом гиппокампа и продолжительностью болезни, тяжестью симптомов депрессии [4].

Изменения в гиппокампальной области также зависят от половой принадлежности. T. Frodl et al. (2002) обнаружили тенденцию к увеличению размера гиппокампа у женщин с первым эпизодом депрессии и уменьшение объема у мужчин в сравнении со здоровой контрольной группой. Ранее было обнаружено, что размер гиппокампа уменьшается с возрастом у мужчин больше, чем у женщин, и мужчины в норме имеют больший объем гиппокампа [7]. Эти данные совпадают и с нашими результатами. При обследовании здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 54 лет мы также выявили больший размер гиппокампа у мужчин в сравнении с объемом гиппокампа у женщин, что, вероятно, обусловлено гормональными влияниями. В литературе высказывается предположение, что у мужчин депрессия может ускорять нормальное, связанное с естественным старением, уменьшение объема гиппокампа, в то время как у женщин оно может быть обусловлено другими механизмами.

Следует отметить, что в работе T. Frodl et al. (2002) средний возраст первого приступа заболевания ~40 лет, что не позволяет делать выводы о структурных изменениях в гиппокампе при депрессии в популяции в целом, учитывая значимые отличия патофизиологии позднего и раннего начала заболевания [5, 10]. Медикаментозная терапия, по всей видимости, также оказывает влияние на изменения в объеме гиппокампа. Эти результаты показывают, что антидепрессанты,

вероятно, могут оказывать протективный эффект в отношении уменьшения объема гиппокампа у женщин-респондеров [14]. К сожалению, проследить влияние терапии в данном исследовании нам не удалось, т. к. все пациенты получали антидепрессанты. Таким образом, сегодня представляется, что течение заболевания (длительность, рецидивирование), половая принадлежность, лекарственная терапия влияют на изменение объема гиппокампа.

При проведении воксельной морфометрии головного мозга в программе постобработки FreeSurfer здоровым добровольцам в возрастной группе 18–50 лет значимой корреляции объемов гиппокампов с возрастом выявлено не было. Но при этом имеется значимая разница объемов гиппокампов по гендерному признаку: у мужчин и правый и левый гиппокамп значительно больше, чем у женщин, с очень высокой достоверностью [11].

Различные варианты строения встречались в 43,5% случаев в следующем соотношении: асимметрия хориоидальных щелей 7,9%; глубокая вертикальная коллатеральная щель — 8,9%; асимметрия полюсов височных рогов боковых желудочков 8,9%; округлая форма гиппокампа — 8,9% (9) изолированно; сочетание округлой формы гиппокампа и глубокой вертикально расположенной коллатеральной щели 8,9% [21].

На следующем этапе проводилось сравнение изменений субполей и субрегионов гиппокампа при разных заболеваниях [21, 24]. Нами было выявлено достоверное уменьшение объема молекулярного слоя гиппокампа и молекулярного слоя дентальной фасции гиппокампальной формации, а также CA3 поля Бродмана у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера (БА), сосудистой деменции (СД) и депрессии в сравнении со здоровыми добровольцами, что указывает на то, что уже на ранней стадии заболевания в основном страдают субполя гиппокампа, ответственные за координацию его деятельности и распределение потоков информации, поступающих от других структур головного мозга. При этом более выраженные изменения этих субполей выявлялись в правом гиппокампе при депрессии и в левом — при сосудистой деменции в сравнении со здоровыми добровольцами [18, 21].

В результате проведения сравнительного анализа полных отсегментированных объемов гиппокампа в целом и отдельных его субполей были получены статистически значимые различия.

Наибольшие различия в объемах субполей и субрегионов гиппокампов у пациентов на ранней стадии болезни Альцгеймера были выявлены в CA3 поле Бродмана, молекулярных слоях гиппокампа и зубчатой фасции. Для группы пациентов с сосудистой деменцией отличия наиболее выражены в объемах хвоста гиппокампа, молекулярного слоя зубчатой фасции и CA3 поля. Для группы пациентов с депрессией наибольшие отличия в молекулярном слое зубчатой фасции, CA3 поле и фимбрии.

Детальное сравнение групп между собой показало, что у пациентов на ранней стадии БА по сравнению со здоровыми добровольцами были выявлены достоверно значимые различия по объемам гиппокампов в целом (21%), молекулярному слою гиппокампов (22%), молекулярному слою зубчатой фасции (22%) и CA3

полю (24%). В отличие от пациентов с сосудистой деменцией и депрессией у пациентов на ранней стадии БА снижен объем щели гиппокампа в среднем на 17%.

Для группы пациентов с СД по сравнению со здоровыми добровольцами различия наиболее выражены в объемах левого хвоста гиппокампа (21%), молекулярного слоя зубчатой фасции (19%) и СА3 поля (17%). Различия наиболее выражены в левом гиппокампе. Объем правого субикулюма меньше, чем у пациентов с депрессией, на 10%, но больше, чем у пациентов на ранней стадии БА, на 12%. Объем правого пресубикулюма меньше, чем у пациентов с депрессией, на 9%, но больше, чем у пациентов на ранней стадии БА, на 11%. Объем молекулярного слоя правого гиппокампа меньше на 11%, чем у пациентов с депрессией, и больше на 11%, чем у пациентов с БА. Объем СА3 справа меньше на 9%, чем у пациентов с депрессией, и больше на 10%, чем у пациентов с БА.

Для группы пациентов с депрессией имеются различия в молекулярном слое зубчатой фасции (7%), СА3 поле (6%) и фимбрии (16%). У пациентов с депрессией достоверные различия более выражены в правом гиппокампе. Объем левого пресубикулюма больше на 8% в отличие от групп пациентов с СД и ранней стадией БА. Объем молекулярного слоя левого гиппокампа больше на 15% в отличие от групп пациентов с СД и БА. Объем СА3 и СА4 поля больше на 16% в отличие от пациентов с СД и ранней стадией БА [24].

3. ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Методы нейровизуализации находятся в состоянии постоянного развития и совершенствования. Это позволяет надеяться на то, что уже в недалеком будущем именно с помощью этих методов будут достигнуты успехи в диагностике и понимании генеза многих заболеваний головного мозга. Исследования гиппокампа имеют большое прикладное значение, так как нарушением функционирования этой структуры сопровождаются такие заболевания как болезнь Альцгеймера, сосудистая деменция, депрессия, шизофрения и т. д.

Однако, несмотря на огромные достижения в области инструментальных методов прижизненного исследования мозга и их несомненные достоинства, многие вопросы морфологических особенностей медиобазального отдела височной доли, вариантов его строения до сих пор остаются неясными. Вероятно, функциональные нарушения, приводящие к клинической симптоматике, опережают структурные (атрофические) изменения головного мозга на ранней стадии деменции.

4. Список литературы

1. *Bogdanov A., Degtyarev A., Guschanskiy D., Lysov K., Ananyeva N., Zalutskaya N., Neznanov N.* Analog-digital approach in human brain modeling // 2017 17thIEEE/ACM International Symposiumon Cluster, Cloudand Grid Computing, CCGRID 2017. Bk: Proceedings. — 2017. — Vol. 17. — P. 807–812.
2. *Boutet C. et al.* Detection of volume loss in hippocampal layers in Alzheimer's diseaseusing 7 TMRI: Afeasible study // Neuroimage Clin. — 2014. — Vol. 5. — P. 341–348.

3. *Bremner J.D., Narayan M., Anderson E. R., Staib L. H., Miller H. L., Charney D. S.* Hippocampal volume reduction in major depression // Am. J. Psychiatry. — 2000. — № 157. — P. 115–117.
4. *Caetano S. C., Nicoletti M. A., Hatch J. P. et al.* Associations of age and length of illness with hippocampus and amygdala volumes in mood disorder patients // Biol. Psychiatry. — 2004. — № 55. — P. 109.
5. *Campbell S., Marriott M., Nahmias C., MacQueen G. M.* Lower hippocampal volume in patients suffering from depression: a meta-analysis // Am. J. Psychiatry. — 2004. — № 161. — P. 598–607.
6. *Chupin M. et al.* Segmenting the subregionsof the human hippocampus at 7 Tesla // NeiroImage. — 2009. — Vol. 47. — P. 122.
7. *Frodl T. et al.* Hippocampal changes in patients with a first episode of major depression // Am. J. Psychiatry. — 2002. — N 159. — P. 1112–1118.
8. *Harper L., Barkhof F. et al.* An algorithmic approach to structural imaging in dementia // Neurology Neurosurgery Psychiatry. — 2014. — Vol. 85. — P. 692–698.
9. *McLean J.* The investigation of hippocampal and hippocampal subfield volumetry, morphology and metabolites using 3T MRI. Thesis for the degree of Ph.D. — University Glasgow, 2012. — P. 354.
10. *MacQueen G. M., Campbell S., McEwen B. S. et al.* Course of illness, hippocampal function, and hippocampal volume in major depression // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 2003. — N 100. — P. 1387–1392.
11. *Malykhin N. et al.* Three-dimensional volumetric analysis and reconstruction of amygdala and hippocampal head, body and tail // Psychiatry Research: Neuroimaging. — 2007. — Vol. 2. — P. 155–165.
12. *Malykhin et al.* Structural changes in the hippocampus in major depressive disorder: contributions of disease and treatment // J. Psychiatry and Neuroscience. — 2010. — N 35 (5). — P. 337–343.
13. *Rusch B. D. et al.* Hippocampal morphology in depressed patients and control subjects. Relations to anxiety symptoms // Biol. Psychiatry. — 2001. — N 50. — P. 279–283.
14. *Sheline Y., Wang P., Gado M. et al.* Hippocampal atrophy in recurrent major depression // Proc. Natl. Acad. Sci USA. — 1996. — P. 3908–3913.
15. *Shen L. et al.* Comparison of Manual and Automated Determination of Hippocampal Volumes in MCI and Early AD // Brain Imaging and Behavior. — 2010. — Vol. 4. — P. 86–95.
16. *Афанасьев Ю.И., Юрина Н. А., Котовский Е. Ф. и др.* Гистология, эмбриология, цитология: учебник / под ред. Ю. И. Афанасьева, Н. А. Юриной. — 6-е изд., перераб. и доп. изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2016. — 800 с.
17. *Ананьева Н.И., Залуцкая Н. М., Круглов Л. С., Семенова Н. В., Дроздова М. А.* Комплексная диагностика сосудистых деменций. Пособие для врачей / М-во здравоохранения и социального развития Российской Федерации; Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. — СПб., 2007.
18. *Ананьева Н.И., Ежова Р. В., Гальсман И. Е., Давлетханова М. А., Ростовцева Т. М., Стулов И. К., Вассерман Л. И., Шмелева Л. М., Чуйкова А. В., Сорокина А. В., Иванов М. В.* Гиппокамп: лучевая анатомия, варианты строения // Лучевая диагностика и терапия. — 2015. — № 1. — С. 39–44.
19. *Ананьева Н. И., Ежова Р. В., Ганзенко М. А.* Исследование гендерных и возрастных особенностей анатомии гиппокампа при депрессивных расстройствах методом магнитно-резонансной морфометрии // Психическое здоровье. — 2016. — Т. 14, № 9 (124). — С. 18–25.
20. *Ананьева Н. И., Богданов А. В., Гущанский Д. Е., Дегтярев А. Б., Залуцкая Н. М., Лысов К. А., Незнанов Н. Г., Якушкин О. О.* Аналого-цифровые системы и высокопроизводительные

решения в задачах исследования и моделирования человеческого мозга // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2016. — № 3. — С. 16–21.
21. *Ананьева Н. И., Андреев А. В., Ахмерова Л. Р., Залуцкая Н. М., Незнанов Н. Г., Саломатина Т. А., Стулов И. К.* Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера: Методические рекомендации. — СПб., 2018.
22. *Андреев Е. В., Ананьева Н. И.* Уточнение структурных изменений головного мозга на ранней стадии болезни Альцгеймера с использованием МР воксель-базированной морфометрии // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов. Сборник тезисов. — 2017. — С. 13–14.
23. *Андреев Е. В., Ананьева Н. И., Бельцева Ю. А., Залуцкая Н. М., Незнанов Н. Г., Стулов И. К.* Применение МР воксель-базированной морфометрии в оценке атрофических изменений головного мозга на ранней стадии деменции альцгеймеровского типа // Давиденковские чтения: Сборник тезисов конгресса с международным участием / под ред. С. В. Лобзина. — 2017. — С. 14–15.
24. *Андреев Е. В., Ананьева Н. И., Залуцкая Н. М., Бельцева Ю. А., Незнанов Н. Г.* Применение метода воксель-базированной морфометрии в диагностике деменции альцгеймеровского типа // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2017. — № 4. — С. 66–72.
25. *Балунов О. А., Ананьева Н. И., Лукина Л. В.* Сравнительные данные МРТ головного мозга у пациентов с дисциркуляторной и с посттравматической энцефалопатией // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, № 6. — С. 39–44.
26. *Богданов А. В., Гущанский Д. Е., Дегтярев А. Б., Лысов К. А., Ананьева Н. И., Незнанов Н. Г., Залуцкая Н. М.* Гибридные подходы и моделирование активности человеческого мозга // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2017. — № 1. — С. 19–25.
27. *Вассерман Л. И., Ананьева Н. И., Вассерман Е. Л., Иванов М. В., Мазо Г. Э., Незнанов Н. Г., Горелик А. Л., Ершов Б. Б.* Нейрокогнитивный дефицит и депрессивные расстройства: структурно-функциональный подход в сравнительных многомерных исследованиях // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2013. — № 4. — С. 58–67.
28. *Вассерман Л. И., Ананьева Н. И., Горелик А. Л., Ежова Р. В. и др.* Аффективно-когнитивные расстройства: методология исследования структурно-функциональных соотношение на модели височной эпилепсии // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия: Психология. — 2013. — Т. 6, № 1. — С. 67–71.
29. *Вассерман Л. И., Ананьева Н. И., Иванов М.В., Сорокина А. В., Ершов Б. Б., Ежова Р. В., Янушко М. Г., Чередникова Т. В., Крижановский А. С., Чуйкова А. В.* Комплексная диагностика эндогенных депрессий с использованием нейровизуализационных и когнитивных показателей // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2014. — № 2. — С. 39–44.
30. *Вассерман Л. И., Иванов М. В., Ананьева Н. И., Сорокина А. В., Ежова Р. В., Ершов Б. Б., Чуйкова А. В.* Когнитивные расстройства при депрессиях: нейропсихологическое и МРТ исследование // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — Т. 115, № 1–2. — С. 13–19.
31. *Гайкова О. Н., Ананьева Н. И., Забродская Ю. М.* Морфологические проявления общепатологических процессов в нервной системе. — СПб., 2015.
32. *Дуус П.* Топический диагноз в неврологии. Анатомия. Физиология. Клиника / пер. с англ. А. Белова, В. Григорьева, Б. Лихтерман. — М.: ИПЦ «ВАЗАР-ФЕРРО», 1997. — 386 с.: ил.
33. *Ежова Р. В., Шмелева Л. М., Ананьева Н. И., Киссин М. Я., Давлетханова М. А., Гальсман И. Е.* Применение воксельной морфометрии для диагностики поражения лимбиче-

ских структур при височной эпилепсии с аффективными расстройствами // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2013. —№ 2. — С. 23.
34. *Ежова Р. В., Ананьева Н. И., Вассерман Л. И., Осипова А. В., Давлетханова М. А., Гальсман И. Е., Ростовцева Т. М.* Структура гиппокампа у больных височной эпилепсией. Российский электронный журнал лучевой диагностики. — 2014. — Т. 4, № S2. — С. 137.
35. *Илюк Р. Д., Ананьева Н. И., Ерофеева Н. А., Громыко Д. И., Киселев А. С., Незнанов Н. Г., Поляков Ю. И., Крупицкий Е. М.* Последствия несмертельных передозировок опиоидами: результаты исследования качества жизни, клинических, психопатологических характеристик, импульсивности, нейрокогнитивного функционирования и МРТ воксель-базированной морфометрии головного мозга у опиоидзависимых пациентов // Вопросы наркологии. — 2018. — № 10–11 (170). — С. 55–100.
36. Инновационные подходы к диагностике и лечению психических расстройств / *Аксенова И. О., Ананьева Н. И., Бельцева Ю. А., Васильева А. В., Второв А. В., Вукс А. Я., Галанин И. В., Дорофейков В. В., Дорофейкова М. В., Залуцкая Н. М., Захаров Д. В., Захарченко Д. В., Зубов Д. С., Иванов М. В., Илюк Р. Д., Илюшенко Ю. Р., Караваева Т. А., Козловский В. Л., Костерин Д. Н., Коцюбинский А. П. и др.;* под ред. М. В. Иванова, Н. Г. Незнанова, В. А. Михайлова, Е. М. Крупицкого. — СПб., 2018.
37. *Киссин М. Я., Ананьева Н. И., Шмелева Л. М. и др.* Особенности нейроморфологии тревожных и депрессивных расстройств при височной эпилепсии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2012. — № 2. — С. 11–17.
38. Лучевая диагностика и терапия заболеваний головы и шеи: национальное руководство. — М., 2013.
39. *Магонов Е. П.* Комплексная магнитно-резонансная морфометрия очаговых и атрофических изменений головного мозга: дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2015. — 167 с.
40. *Незнанов Н. Г., Ананьева Н. И., Залуцкая Н. М., Стулов И. К., Гальсман И. Е., Бельцева Ю. А.* Визуальная шкальная МРТ оценка атрофических изменений головного мозга в диагностике ранней стадии болезни Альцгеймера (1-й этап исследования) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С. 61–66.
41. *Незнанов Н. Г., Ананьева Н. И., Залуцкая Н. М., Андреев Е. В., Ахмерова Л. Р., Ежова Р. В., Саломатина Т. А., Стулов И. К.* Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2018. — № 4. — С. 3–11.
42. Психиатрия: национальное руководство. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1008 с.
43. *Трофимова Т. Н., Медведев Ю. А., Ананьева Н. И. и др.* Использование посмертной магнитно-резонансной томографии головного мозга при патологоанатомическом исследовании // Архив патологии. — 2008. — Т. 70. — № 3. — С. 23–28.
44. *Трофимова Т. Н., Тотолян Н. А., Ананьева Н. И.* Лучевая диагностика рассеянного склероза. — СПб.: ЭЛБИ-СПБ, 2010. — 128 с.

КЛИНИКО-ДИАГНОСТИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ ПРИ НЕЙРОДЕГЕНЕРАТИВНЫХ ЗАБОЛЕВАНИЯХ И ДЕПРЕССИИ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

Е. Е. Дубинина, Л. В. Щедрина, Н. М. Залуцкая, Н.А. Гомзякова, Н. Г. Незнанов

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность исследования механизмов развития депрессии позднего возраста и нейродегенеративных заболеваний, в первую очередь болезни Альцгеймера (БА), обусловлена высокой распространенностью этих расстройств у лиц пожилого возраста и, как следствие, огромными финансовыми затратами, связанными с оказанием медицинской помощи, организацией опеки и ухода. Статистические прогнозы свидетельствуют об ожидаемом росте распространенности нейродегенеративной патологии у пожилых.

Клинико-лабораторные исследования занимают особое место в комплексе обязательного соматического обследования больных. Анализ лабораторных показателей приобретает важную роль при ряде психических расстройств, в том числе при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии позднего возраста, поскольку способствует диагностике как психического, так и сопутствующего соматического заболевания, предоставляет возможность своевременно диагностировать развитие нейродегенеративной патологии и контролировать состояние пациента при проведении лекарственной терапии, способствует выявлению побочных эффектов, обусловленных длительным применением медикаментов.

Учитывая высокую степень распространения нейродегенеративных заболеваний и депрессии у лиц пожилого возраста, выявление их патогенетических звеньев приобретает большую значимость, поскольку позволяет осуществить их своевременную диагностику, выявить сопутствующую соматическую патологию и провести соответствующую лекарственную терапию. В настоящей работе представлены обобщенные литературные данные и клинико-лабораторные исследования, отражающие состояние гомеостаза организма человека при нейродегенеративных расстройствах, описана роль отдельных биохимических показателей в патогенезе нейродегенеративных заболеваний, связанных со свободно-радикальными процессами.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Свободно-радикальные процессы при развитии нейродегенеративных нарушений в пожилом возрасте

Известно, что любые изменения в организме, связанные с возникновением различного типа заболеваний, как соматических, так и психических, протекают

на фоне стресса острого или хронического характера, связанного с включением механизмов адаптации. Независимо от причины, вызывающей возникновение состояния стресса, механизмы адаптации на начальных стадиях носят однотипный характер и сопряжены с изменениями окислительно-восстановительного и гормонального статусов, мобилизацией иммунно-воспалительных процессов (рис. 1).

Рис. 1. Механизмы адаптации

Все эти системы тесно связаны между собой. Специфические особенности в мобилизации этих систем проявляются в зависимости от факторов, являющихся причиной этих изменений. В норме включение адаптационных механизмов обуславливает перестройку организма в соответствии с изменившимися условиями окружающей среды за счет интенсивного устранения поврежденных молекул и быстрого обновления химического состава клеток, что является предпосылкой выживания и нормального существования организма в меняющейся обстановке [1].

При патологических состояниях, в том числе при развитии нейродегенеративных изменений, изменения окислительно-восстановительного, гормонального и иммунно-воспалительного статусов носят более длительный и интенсивный характер. Это фактически измененный метаболический фон организма, с которым связано нарушение функционирования основных сигнальных систем, приводящих к нарушению функциональной активности клеток. Специфический

характер этих изменений при различных патологических состояниях обусловлен, во-первых, степенью интенсивности нарушений со стороны каждой системы и, во-вторых, особенностью этих нарушений внутри каждой системы. А это, в свою очередь, отражается на состоянии других биохимических процессов в клетках.

Старение — это комплексный биологический процесс, протекающий на фоне окислительного стресса (ОС) и связанный с прогрессивным снижением физиологических и биохимических функций отдельных тканей или органов.

ОС приобретает особое значение в процессе старения, так как он носит нарастающий характер независимо от действия антиоксидантной терапии и изменений внешних условий организма. Впервые свободно-радикальная теория старения была сформулирована D. Harman [2]. Состояние ОС сопряжено с усилением процессов свободно-радикального окисления, снижением антиоксидантной защиты (АОЗ) и, соответственно, интенсивной генерацией активных форм кислорода (АФК), что приводит к окислительной деструкции белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов.

Системы, участвующие в образовании АФК, и процессы, связанные с окислительной деструкцией биомолекул белков, жиров и углеводов, условно объединяют в понятие «прооксидантная система» (ПОС). В организме токсическое действие АФК предотвращается за счет функционирования АОЗ, которая представлена ферментативными и неферментативными компонентами. Действия ферментов-антиоксидантов тесно связаны друг с другом и четко сбалансированы между собой.

Образование АФК в тканях в физиологических концентрациях связано с нормально протекающими метаболическими процессами. В настоящее время известно, что АФК выполняют роль сигнальных молекул клеток для большинства биологических систем тканей человека, животных и растений. Действие АФК на функциональную активность клеток многогранно. АФК участвуют в регуляции программированной смерти клеток (апоптоз), индуцируют или подавляют экспрессию многих генов, осуществляют регулирующую роль в процессах роста клеток и их дифференцировки, клеточной адгезии, свертывания крови и т. д.

АФК участвуют в передаче сигналов от первичных мессенджеров, направленных на запуск каскада реакций, необходимых для приспособления и выживания организма в экстремальных условиях [3].

Любая реакция стресса организма сопровождается кратковременным подъемом АФК и развитием ОС, который является одним из стимуляторов, помогающих включить клеточную адаптацию организма. Соотношение АОС и ПОС в тканях может меняться в зависимости от состояния организма, влияния различных факторов внешней среды. В здоровом организме поддерживается сбалансированное соотношение между ПОС и АОС и самими компонентами АОЗ. В тканях происходит постоянная генерация АФК, которые, являясь сигнальными молекулами, обеспечивают сохранение нормального метаболического фона, необходимого для функциональной активности клеток.

Каждая ткань обладает определенной буферной емкостью АОЗ. Она зависит от состояния АОЗ межклеточной жидкости и самой клетки, а также отдельных ее компартментов. Некоторые ткани, в силу особенностей своей функциональной и метаболической активности, обладают повышенной чувствительностью к ОС, что связано с высокой потенциальной мощностью ПОС и низкой буферной емкостью АОЗ. К таким тканям относятся мозг, сетчатка, легкие. Это объясняется, как нам представляется, той важной регуляторной функцией, которую выполняют АФК и радикальные метаболиты в этих тканях. В мозговой ткани это может быть связано с передачей сигналов возбуждения, возникновением потенциала действия и включением в работу синапсов [4].

Состояние ОС фактически охватывает весь организм, но интенсивность его проявления, определенная специфика изменения отдельных компонентов АОС и ПОС может быть разной в разных тканях, что обусловлено их структурной организацией, особенностями биохимических процессов и функциональной активностью. Нервная ткань относится к тканям, обладающим высокой чувствительностью к окислительному стрессу. Это обусловлено ее анатомическими, физиологическими и биохимическими особенностями, неравномерным распределением в разных отделах мозга ферментов-антиоксидантов, в частности, каталазы. Метаболические процессы в мозговой ткани отличаются высокой степенью зависимости от насыщения кислородом. Мозг использует для своих целей 1/5 часть поступающего в организм кислорода и обладает интенсивной скоростью процессов аэробного окисления. Мембраны нервных тканей головного мозга содержат большое количество полиненасыщенных жирных кислот. В мозговой ткани присутствуют ионы металлов переменной валентности, которые связаны с низкомолекулярными соединениями. В такой форме они могут активно включаться в процессы генерации АФК. Из-за низкого содержания трансферрина в спинномозговой жидкости железо находится в своей «активной форме», с которой связана генерация АФК. В норме «активная форма» железа необходима для взаимодействия определенных нейротрансмиттеров (серотонина, дофамина) со своими рецепторами, что играет важную роль в процессах обучения, памяти, поведенческих реакциях. Для мозговой ткани характерна высокая скорость метаболизма биогенных аминов, что также сопряжено с генерацией АФК. Большое внимание уделяют моноаминооксидазе (МАО), катализирующей реакцию окислительного дезаминирования биогенных моноаминов (дофамина, адреналина, норадреналина, гистамина, серотонина и др.) с образованием перекиси водорода [4].

В условиях ОС это может являться дополнительным источником генерации реакционно-способных радикальных продуктов, которые в присутствии металлов переменной валентности могут инициировать перекисное окисление липидов и белков. В образовании АФК может активно участвовать микроглия, функционируя подобно макрофагам, что имеет большое функциональное значение для ЦНС, особенно в условиях инфекционного поражения мозговой ткани. Для нее характерна низкая активность отдельных компонентов ферментативной АОЗ, в частности каталазы, которая локализована в микропероксисомах нейронов. Со-

держание супероксиддисмутазы (СОД) и глутатионпероксидазы (ГПО) умеренное, но распределение этих ферментов неравномерное в разных отделах мозга. Гиппокамп и средний мозг считаются наиболее уязвимыми при различных патологических состояниях, включая заболевания, связанные со старением организма, когда происходит нарушение познавательной способности, памяти, моторной функции.

При старении организма происходит срыв систем адаптации, сопряженный с нарушением сбалансированности анти- и прооксиданных систем, развитие нейродегенративных процессов.

Усиление свободно-радикальных процессов и развитие состояния ОС являются одним из патогенетических звеньев неврологических и психических поражений ЦНС (шизофрения, эпилепсия, депрессивное состояние, нейродегенеративные заболевания и т. д.). При состояниях ОС наблюдаются глубокие изменения в метаболизме белков, липидов, нуклеиновых кислот, углеводов, водно-электролитном обмене, которые приводят к тяжелым поражениям мозговой ткани, являясь причиной нейродегенеративных состояний [3].

Свободно-радикальные процессы, степень их интенсификации являются одним из ведущих патогенетических факторов в развитии многих болезней в старческом возрасте. В литературе активно обсуждается роль ОС в развитии таких заболеваний как амиотрофический латеральный склероз, болезнь Паркинсона, болезнь Альцгеймера (АБ), сосудистая деменция и др. Особое место в генерации АФК в нервной ткани при ОС занимают нарушения функции системы тканевого дыхания митохондрий, метаболизм арахидоновой кислоты, катехоламинов и ксантиноксидазы, уникальный липидный состав и низкий уровень обновляемости клеток нервной ткани. Наблюдается нарушение функции глутаматных рецепторов и интенсивное высвобождение глутамата, что, в свою очередь, ведет к увеличению концентрации цитозольного Ca^{++} и дополнительной генерации АФК. Фактически, АФК и экзайтотоксические аминокислоты кооперируются в осуществлении нейротоксических повреждений мозга. Изменения в метаболизме митохондрий и экзайтотоксичность, провоцируемая глутаматом и его аналогами, являются одной из причин гибели нейронов и их некроза. С Ca^{++} связана активация большой группы ферментов, участвующих в разрушении подвергшихся окислительной деструкции белков, липидов, нуклеиновых кислот, с образованием $NO^{\bullet}$ и превращением его в реакционное соединение пероксинитрит. Повышение уровня Ca^{++} приводит к снижению содержания АТФ и дополнительному нарушению системы тканевого дыхания митохондрий. Высокий уровень Ca^{++} усугубляет метаболические сдвиги, вызванные ОС [5].

Генерация АФК связана также с метаболизмом арахидоновой кислоты с участием циклолипо- и монооксигеназ и образованием биологически активных медиаторов — простагландинов, тромбоксанов, эпоксиэйкозатриеновых кислот и лейкотриенов. ОС, являющийся одним из патогенетических звеньев нейродегенеративных расстройств и депрессивных расстройств у пожилых, тесно сопряжен с изменением иммунологического и гормонального статуса организма [6, 7].

Для нейродегенеративных заболеваниий и депрессии позднего возраста характерны изменения антиоксидантного статуса, что проявляется в снижении концентрации антиоксидантов в сыворотке крови, нарушении сбалансированности между ферментами-антиоксидантами. Особенно уязвима глутатионовая система. АФК ингибируют активность ферментов-антиоксидантов. Фактически, три основных фермента АОЗ — СОД, каталаза и глутатионпероксидаза — инактивируются одним из продуктов их ферментативной реакции, относящихся к АФК. Каждый из этих ферментов защищает друг друга непосредственно от инактивирующего действия образующихся АФК. Так, СОД, разрушая $O_2^{\bullet-}$, снижает восстановление железа и возможность образования $OH^{\bullet}$ радикала, который служит прооксидантом перекисного окисления липидов (ПОЛ). Продукты ПОЛ — потенциальные ингибиторы глутатионпероксидазы. В свою очередь, каталаза и глутатионпероксидаза предохраняют СОД от инактивации, устраняя H_2O_2. СОД защищает каталазу от инактивирующего действия $O_2^{\bullet-}$.

Параллельно наблюдается истощение неферментативных компонентов АОЗ, которые при нейтрализации радикальных продуктов переходят в неактивное состояние или образуют радикальные продукты разной степени токсичности. Процессы восстановления антирадикальной способности этих соединений снижены [1].

Рис. 2

На рисунке 2 представлено влияние АФК на метаболические процессы в клетках и тканях [5].

Хронический ОС при нейродегенеративных состояниях и депрессии связан с иммунным ответом организма, центральным и периферическим воспалением, апоптозом и нейродегенерацией, повреждением нейронов и снижением нейрогенеза [6, 8].

Нейродегенеративный процесс характеризуется постепенно развивающейся неослабевающей гибелью нейронов без интенсивной тканевой реакции или воспаления. Фактически мы наблюдаем нарушение функционального равновесия между процессами нейрогенеза и нейродегенерации, сопровождающегося интенсификацией процесса апоптоза нейронов.

Снижение нейрогенеза при депрессии объясняют уменьшением экспрессии BDNF и TrkB, что приводит к нарушению функции нейронов, уменьшению объема определенных клеточных структур.

При проявлении депрессивной симптоматики на фоне хронического ОС выявляется связь цитокинов с гиперактивностью гипоталамо-гипофизарно-адреналовой оси, подавление моноаминоергических медиаторных систем, в частности серотонинергических и катехоламиноергических, снижение уровня моноаминовых нейротрансмитеров (серотонина и норадреналина), нарушение структуры рецепторов серотонинергической и дофаминергической систем [9, 10].

Сами цитокины могут провоцировать и усугублять состояние ОС при депрессии. ФНО-α, а также другие провоспалительные цитокины способствуют генерации АФК, что приводит к интенсификации процессов ПОЛ. В свою очередь, повышенная генерация АФК усиливает провоспалительный ответ через продукцию цитокинов, клеточных адгезивных молекул [11].

Интенсифиация свободно-радикальных процессов приводит к нарушению гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальной, серотонинергической и симпато-адренергической систем. Причиной этих изменений при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии позднего возраста больных может быть окислительная деструкция компонентов клеточных мембран и, соответственно, рецепторного аппарата клетки или нарушение метаболизма самих гормонов и нейротрансмиттеров за счет АФК.

Процессы нарушения нейрогенеза при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии позднего возраста больных протекают на фоне изменения иммунологического, гормонального и окислительно-восстановительного статусов организма. Связь нейродегенерации с клеточно-опосредованной иммунной активацией и воспалением при депрессии объясняют, во-первых, увеличением продукции глюкокортикоидов, которые неблагоприятно влияют на гиппокамп и способствуют нейродегенерации [1, 7]. Во-вторых, сами цитокины — IL-1β, ФНО-α и, в меньшей степени, IL-6 вызывают нейродегенерацию и снижение нейрогенеза. В ЦНС цитокины могут участвовать в нейропротекции и нейродегенерации, в регуляции неиммунных факторов, таких как нейротрансмиттеры и гормоны. В гипоталамусе, гиппокампе и коре головного мозга обнаружен высокий уровень рецепторов провоспалительных цитокинов, особенно ФНО-α, интерлейкинов L-1β, IL-6. Maes M. и соавторы считают, что клеточно-опосредованная им-

мунная активация и воспаление при депрессии являются одной из причин нейродегенерации [9].

На основании литературных данных трудно определить, что является пусковым механизмом нейродегенеративных заболеваний и депрессии позднего возраста больных. Нельзя исключить, что таким механизмом может выступать ОС, как компонент общей стрессорной реакции организма. На фоне ОС развивается воспалительная и иммунная дисрегуляция, что может влиять на метаболизм нейротрансмиттеров, нейроэндокринную функцию, синаптическую пластичность и изменение нейрональной цикличности (оборота). Таким образом, окислительный стресс, изменения со стороны иммунного и гормонального статусов при стрессорных состояниях тесно связаны между собой и являются основными патогенетическими факторами депрессии, приводящими к более углубленным биохимическим изменениям.

Анализ показателей ОС у больных деменцией альцгеймеровского типа и сосудистого генеза

Патогенез нейродегенеративных нарушений до конца не ясен, но известно, что интенсификация свободно-радикальных процессов может являться причиной гибели нейронов, и в этой связи ОС рассматривается в качестве одного из патогенетических звеньев развития заболевания.

Состояние ОС фактически охватывает весь организм, но интенсивность его проявления, определенная специфика изменения отдельных компонентов АОС и прооксидантных систем ПОС может быть разной в разных тканях, что обусловлено их структурной организацией, особенностями биохимических процессов и функциональной активностью.

С целью выяснения особенностей проявления ОС при различных нейродегенеративных нарушениях нами был проведен сравнительный анализ активности АОС, окислительной модификации белков (ОМБ) и ПОЛ в крови больных пожилого возраста с сосудистой деменцией и болезнью Альцгеймера (АБ).

Обследовано 88 больных в возрасте 58–78 лет, из которых 36 человек страдали АБ и 52 человека — деменцией сосудистого генеза (гипертоническая болезнь и атеросклероз). Продолжительность сосудистого заболевания к моменту исследования составляла от 5 до 25 лет, а психических нарушений — от 0,5 до 5 лет. Пациенты обнаруживали расстройства памяти, снижение интеллекта и некогнитивные симптомы деменции. У большинства обследованных больных была выявлена продуктивная психопатологическая симптоматика: бред, галлюцинации, аффективные нарушения, расстройства сознания. Одновременно были обследованы 38 практически здоровых людей в возрасте 30–40 лет и 20 пожилых людей без признаков психических нарушений в возрасте 55–75 лет.

У больных с деменцией альцгеймеровского типа и сосудистой деменцией нами был обнаружен дисбаланс ферментативных и неферментативных компонентов антиоксидантной системы крови [12].

Степень выраженности патологических процессов при старении организма зависит от способности организма поддерживать сбалансированное соотношение между АОС и ПОС, своевременной мобилизации антиоксидантной защиты (АОЗ) и сохранения оптимального соотношения между ферментативными и неферментативными компонентами АОС. У пожилых психически здоровых людей обнаружено снижение активности СОД и каталазы эритроцитов по сравнению со здоровыми людьми среднего возраста, что является одним из подтверждений состояния ОС в процессе старения организма. У больных с сосудистой деменцией и АБ активность СОД возрастала по сравнению с контрольной группой пожилых людей. Все эти изменения со стороны СОД происходили на фоне снижения активности каталазы эритроцитов крови при сосудистой деменции или сохранения ее активности у больных с АБ на уровне пожилых людей без психических нарушений. Это приводит к дисбалансу ферментативной активности в эритроцитах и накоплению перекиси водорода — конечного продукта СОД. Обращает на себя внимание особенно высокая активность СОД эритроцитов при АБ, которая в 2 раза превышала активность фермента у психически здоровых пожилых людей, и статистически достоверно была выше по сравнению с больными с сосудистой деменцией.

Большое значение при развитии нейродегенеративных изменений мозга имеет нарушение глутатионового цикла. Мы обнаружили повышение активности глутатионредуктазы в эритроцитах и плазме крови больных с сосудистой деменцией. Установлена корреляционная зависимость между активностью глутатионредуктазы и степенью выраженности сосудистой деменции. Низкий уровень восстановленного глутатиона на фоне высокой активности глутатионредуктазы, особенно у больных с тяжелой степенью деменции, свидетельствует об активном его использовании в качестве «ловушки» с образованием токсических тиоловых радикалов. Выявлена корреляционная зависимость активности глутатионредуктазы от степени интеллектуально-мнестических расстройств.

Результаты наших исследований показали наличие статистически достоверных различий при изучении металл-катализируемого окисления (МКО) белков плазмы крови во всех группах обследованных людей. Процесс старения сопровождается повышением МКО по сравнению с людьми возраста 30–40 лет. Полученные нами данные, обнаружившие снижение уровня МКО белков плазмы крови больных с психическими нарушениями, по всей вероятности, отражают степень выраженности состояния ОС по сравнению с психически здоровыми пожилыми людьми. В результате длительного ОС в организме за счет воздействия АФК и других радикальных продуктов происходят необратимые структурные нарушения белков, приводящие к накоплению их агрегированных форм, неспособных участвовать в МКО за счет затруднения доступа короткоживущих радикальных продуктов к аминокислотным остаткам. Наиболее низкие значения МКО белков и выраженная агрегация окисленных белковых молекул показаны у больных с глубокой стадией заболевания.

Подтверждением этого положения является обнаруженное нами интенсивное окисление тирозиновых остатков белков плазмы крови у обследованных людей.

Известно, что окисление тирозиновых остатков приводит к агрегации белков, устойчивых к действию протеолитических ферментов. Выявленные нами изменения интенсивности МКО в плазме крови фактически отражают особенности окислительной деструкции белков мозговой ткани при состояниях сосудистой деменции и АБ.

У больных с сосудистой деменцией обнаружено снижение уровня металл-катализируемого окисления белков плазмы крови. Установлена четкая корреляционная зависимость между степенью психических нарушений и снижением уровня карбонильных производных окисленных белков.

Полученные результаты свидетельствуют об отягощении состояния окислительного стресса у больных, страдающих деменцией разного генеза. Показана связь изменения отдельных показателей окислительного стресса в крови исследуемых больных со степенью тяжести психических нарушений. Обнаруженный нами дисбаланс в самой ферментативной системе на фоне истощения субстратов окисления у пожилых людей с сосудистой деменцией свидетельствует о глубокой степени ОС, следствием которого являются структурные нарушения мозговой ткани и переход всего организма на другой метаболический уровень существования.

Показатели интенсивности металл-катализируемого окисления белков плазмы крови и активность глутатионредуктазы плазмы и эритроцитов могут быть использованы в качестве «специфических маркеров» в клинической практике для прогнозирования течения сосудистой деменции у пожилых людей.

Таким образом, усиление свободно-радикальных процессов и развитие ОС являются одним из патогенетических звеньев неврологических и психических поражений ЦНС, проявляющихся в нарушении структуры и функции биомембран нейронов, мембранносвязанных белков, таких как рецепторы, ферменты, ионофоры, метаболизме медиаторов, истощении энергетических ресурсов.

Методический подход к оценке окислительно-востановительного, иммунно-воспалительного и гормонального статусов при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии у больных пожилого возраста

Подготовка обследуемых лиц

Взятие венозной крови производится натощак, в утренние часы. При взятии венозной крови необходимо учитывать ряд факторов, которые могут повлиять на результат гематологических исследований: физическое перенапряжение (бег, быстрая ходьба, подъем по лестнице), эмоциональное возбуждение, прием пищи накануне исследования, курение, прием алкоголя и т. д. Для исключения этих факторов необходимо соблюдать следующие условия подготовки пациентов:

- взятие венозной крови осуществляется после 15-минутного отдыха обследуемого;

- пациент во время взятия сидит, у тяжелых больных взятие крови может осуществляться лежа;
- курение, прием алкоголя и пищи непосредственно перед исследованием исключаются.

Приготовление сыворотки крови

Венозная кровь, полученная без антикоагулянтов в центрифужной пробирке, отстаивается при комнатной температуре (15–20 °С) в течение 30 минут до полного образования сгустка.

После ретракции сгустка пробы центрифугируют при относительной центробежной силе RCF от 1000 до 1200 xg (максимально до 1500 g) в течение 10 минут (3000 об/мин.).

После центрифугирования сыворотку сливают во вторичные (транспортные) пробирки. Сыворотка не должна быть гемолизированной.

Методика получения плазмы

Широко применяются коммерческие системы для получения плазмы. Они представляют собой пробирки или устройства типа шприцев (вакутейнер) с вакуумом внутри, содержащие различные антикоагулянты и/или ингибиторы гликолиза. Как и в случае устройств для сыворотки, эти пробирки для плазмы имеют разные варианты, содержащие разделительные гели и гранулят из полистирола, ускоряющие получение плазмы, облегчающие транспортировку и хранение. В них уже имеются антикоагулянты и метки, до которых следует набирать кровь. Антикоагулянты — Li-гепарин, цитрат натрия, ЭДТА.

Приготовление плазмы

Венозную кровь, полученную с антикоагулянтом, немедленно после взятия перемешивают переворачиванием пробирок с кровью, закрытых крышками, не менее 5 раз. Перемешивание должно осуществляться без встряхивания и пенообразования. Время между началом наложения жгута и смешиванием крови с антикоагулянтом не должно превышать 2 минут.

После уравновешивания пробирок с кровью их центрифугируют при RCF 1000–1200 g, но не более 1500 g, в течение 10–15 минут (3000 об/мин.). Плазму немедленно сливают в транспортную центрифужную или химическую пробирку. Пробирку закрывают крышкой.

ОЦЕНКА ОКИСЛИТЕЛЬНО-ВОССТАНОВИТЕЛЬНОГО СТАТУСА ОРГАНИЗМА

В качестве критерия оценки были выбраны показатели активности ключевых ферментов антиоксидантной защиты (АОЗ) — супероксиддисмутазы (СОД), глутатионпероксидазы (ГПО) и глутатионредуктазы (ГР) и их соотношение между

собой. Активность ферментов-антиоксидантов определяли в гемолизате эритроцитов крови обследованных больных с использованием стандартных методик.

- **Прооксидантная система**

Перекисное окисление липидов (ПОЛ). Повышение пероксидации липидов наблюдается в процессе старения, при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии и т. д. Снижение ПОЛ является неблагоприятным прогностическим симптомом при сосудистой деменции в старческом возрасте. Об интенсивности ПОЛ судят по уровню его конечного продукта малонового диальдегида (МДА).

Определение концентрации малонового диальдегида (МДА)

Концентрацию малонового диальдегида определяли по методу [13]. К 3 мл 1,4% ортофосфорной кислоты добавляли 0,25 мл сыворотки крови, затем приливали 1 мл 0,5% раствора тиобарбитуровой кислоты и помещали в кипящую водяную баню на 45 минут. Пробы охлаждали, добавляли 4 мл бутанола и встряхивали в течение 1 мин до образования суспензии. После центрифугирования супернатант фотометрировали при двух длинах волн λ 535 нм и λ 570 нм против холостой пробы в кювете с длинной оптического пути 1 см. Расчет содержания ТБК-активных продуктов проводили по формуле C= (D535 – D 570)/0,156 × 16, где С — концентрация ТБК-активных продуктов в опытной пробе; D535 — оптическая плотность пробы при 535 нм; D570 — оптическая плотность при 570 нм; 0,156 — коэффициент молярной экстинкции комплекса малоновый диальдегид-ТБК в л/мкмоль/см; 16 — коэффициент разведения сыворотки. Концентрация МДА в крови в норме — 2,5–6,0 мкМ/л.

- **Антиоксидантная система (АОС)**

АОС объединяет ферменты-антиоксиданты: глутатионпероксидаза (ГП), супероксиддисмутаза (СОД), каталаза и др., а также неферментативные высоко- и низкомолекулярные соединения, к которым относятся витамин Е, аскорбиновая кислота, церулоплазмин, альбумины плазмы, эстрогены, флавоноиды и др. Действие АОС направлено на нейтрализацию высокотоксичных активных форм кислорода.

Тиоловый статус

Одним из компонентов неферментативной антиоксидантной системы являются тиоловые соединения белковой и небелковой природы.

Известно, что тиоловая система наиболее чувствительна к действию свободно-радикальных продуктов при поражениях ЦНС. Также известно, что ОС является одним из патогенетических звеньев психических нарушений (болезни Альцгеймера, болезни Паркинсона, сосудистой деменции, биполярных расстройств, депрессии). Определение данного показателя в клинике имеет большое диагностическое значение. Референтные нормы в сыворотке крови 430–660 мкмоль/л. Для определения тиолового стасуса нами были использованы тестовые системы

Immunodiagnostik Systems (Англия), в основе которой лежит метод иммуноферментного анализа.

Ферменты-антиоксиданты

Определение активности СОД, ГР, ГПО, каталазы. Активность ферментов оценивали в гемолизате эритроцитов кинетическим способом на биохимическом анализаторе Сапфир-400. Все методы были разработаны в КДЛ ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева и адаптированы к данному прибору.

Определение активности супероксиддисмутазы (СОД)

Для исследования активности СОД использовали гемолизат эритроцитов. Для этого 0,5 мл гепаринизированной цельной крови центрифугировали с ускорением 1000–1400 g 10–15 мин., отбрасывали верхний слой плазмы, а эритроциты четырежды отмывали физиологическим раствором, каждый раз после отмывки центрифугируя их в том же скоростном режиме 10–15 минут. Далее отмытые эритроциты лизировали, добавляя к осадку эритроцитов охлажденную до 2–8 °С бидистиллированную воду до конечного объема 2 мл, аккуратно перемешивали и оставляли при температуре 2–8 °С на 15 минут. Гемолизаты хранили в мороженном состоянии при 80 °С не более 1 года.

Метод определения активности СОД был адаптирован нами к биохимическому анализатору Сапфир-400 и состоял из 2 этапов, на первом из которых мы проводили калибровку с целью определения процента ингибирования СОД в пробах так, чтобы он находился в диапазоне от 30 до 60%. В качестве калибратора применяли раствор СОД (Fortress — США) с активностью 4,25 Ед/мл. На втором — определяли активность СОД в Ед/мл. Более точное значение имеет показатель активности СОД в пересчете на 1 г гемоглобина.

В реакции используется ксантин и ксантиноксидаза (XOD) для генерирования кислородных радикалов, которые, вступая в реакцию с 2-(4-иодофенил)-3-(4-нитрофенол)-5-фенилтетразолиумхлоридом (I.N.T.), образуют окрашенное в красный цвет соединение формазан [14]. Активность супероксиддисмутазы определяется как величина ингибирования этой реакции. Основная длина волны 450 нм.

Определение активности глутатионредуктазы (ГР)

Для определения активности ГР использовали гемолизат эритроцитов и сыворотку. Для этого 0,5 мл крови центрифугировали в течение 5 мин. при 2000 об/мин. Аккуратно удаляли плазму и слой белых клеток. Трижды эритроцитарную взвесь промывали, каждый раз ресуспендируя ее в 0,9% физ. растворе при тех же условиях. Далее эритроциты лизировали в холодной бидистиллированной воде в соотношении 1 объем клеток к 2 объемам воды. Давали отстояться в течение 10 минут при +2...+8 °С и вновь центрифугировали при 2000 об/мин в течение 5 мин. для удаления стромы. Далее к 100 мкл лизата добавляли 1,9 мл калийфосфорного буфера с ЭДТА. ($К_2НРО4$ — 250 ммоль/л, $КН_2РО4$ — 60 ммоль/л, ЭДТА —

0,62 ммоль/л, азид Na 3,85 ммоль/л, pH — 7,3). Гемолизаты замораживали и хранили до постановки реакции при –80 °С. Пробы сыворотки или плазмы не разводили и также архивировали при –80 °С.

В качестве субстрата использовали окисленный глутатион в концентрации 2,73 ммоль/л. ГР катализирует восстановление глутатиона в присутствии восстановленного NADF-H до NADF+. Реагент NADF-H использовали в концентрации 0,17 ммол/л (стабилен 2 дня).

Абсорбцию снимали при длине волны 340 нм в 1 см кювете при температуре 37 °С. Активность ГР рассчитывали, исходя из фактора разведения проб. Конечный результат в гемолизате выражали в единицах активности на 1 г Нв, в сыворотке — в единицах активности на 1 мл сыворотки.

Определение активности глутатионпероксидазы (ГПО)

Для количественного определения активности ГПО использовали гепаринизированную цельную кровь, из которой готовили гемолизат эритроцитов по той же схеме, как и при определении СОД. Методика определения активности ГПО [15] была адаптирована нами для работы на автоматическом биохимическом анализаторе Сапфир-400 (BIOLIS 24i Premium Hirose Electronic System, Япония). Метод основан на способности ГПО катализировать окисление глутатиона (GSH) с помощью гидроперекиси кумина. В присутствии ГР и НАДФ-Н окисленный глутатион превращается в восстановленную форму с одновременным окислением НАДФ-Н в НАДФ. Скорость окисления NADPH до NADP+ в ходе второй реакции пропорциональна активности глутатионпероксидазы и измеряется уменьшением поглощения реакционной среды при 340 нм. Активность фермента выражали в единицах активности на мл гемолизата эритроцитов, или в единицах активности на 1 г гемоглобина.

Определение активности каталазы

Принцип метода основан на определении остаточного количества перекиси водорода в реакционной смеси, после воздействия на нее каталазой за единицу времени. Дальнейшая активность каталазы ингибируется добавлением азида натрия [16].

Для количественного определения перекиси водорода производят постановку реакции Триндера: перекись водорода (H_2O_2) при участии фермента пероксидазы (POD) способствует окислительному азосочетанию 4-аминоантипирина (4-AAP) и фенола с образованием окрашенного соединения (хининиминовый краситель). Интенсивность окраски реакционной среды обратно пропорциональна активности каталазы в исследуемом материале и определяется фотометрически при длине волны 500 (490–540) нм.

Активность фермента снижается при сосудистой деменции, депрессивных состояниях, у больных в постинсультном периоде при наличии психических отклонений, синдроме деперсонализации, у больных хроническим алкоголизмом

в стадии абстиненции. Уровень активности каталазы эритроцитов крови в норме — 18,4–25,0 МЕ × 10^4/г.

НЕЙТРОФИНЫ

Нейротрофины — это семейство низкомолекулярных, положительно заряженных белков, которые оказывают выраженное трофическое действие на основные процессы жизнедеятельности клеток нервной системы, начиная от дифференцировки и роста нейронов до синаптогенеза и синаптической пластичности. К настоящему моменту у млекопитающих обнаружено четыре основных нейротрофических фактора — фактор роста нервов (nerve growth factor, NGF), нейротрофический фактор мозга (brain-derived neurotrophic factor, BDNF), нейротрофин-3 (NT-3) и нейротрофин-4 (NT-4).

В клинической практике наиболее распространено определение в крови концентрации BDNF. BDNF принимает участие в процессах нейрональной пластичности, которые связаны с когнитивными функциями. Данные клинических исследований свидетельствуют о том, что у пациентов с депрессией отмечается снижение уровня нейротрофинов, в первую очередь экспрессии BDNF, что сопровождается нарушением нейрогенеза и синаптической пластичности. Кроме того, у этих больных наблюдалось снижение объема серого вещества мозга, особенно гиппокампа.

Референтные нормы BDNF — 3,7–25,55 МЕ/мл.

Определение концентрации BDNF

Проводили, используя коммерческую тест-систему производителя R$D Systems (США). Метод основан на твердофазном иммуноферментном анализе. Система содержит рекомбинантный человеческий BDNF, вырабатываемый клетками Sf21 и антитела к рекомбинантному фактору. Тест-система основана на количественном ИФА сэндвичевого типа. Моноклональные анатитела к BDNF нанесены в ячейки микропланшета. Стандарты и образцы вносятся в ячейки и присутствующий в них BDNF связывается с антителами. Вторые антитела к BDNF, меченые ферментом, вносятся в ячейки. Последующая промывка удаляет несвязанный коньюгат антител с ферментом, после чего в ячейки вносится раствор ферментного субстрата. Развитие окраски пропорционально количеству BDNF, связавшегося на первом шаге анализа. Цветную реакцию останавливают и считывают оптическую плотность ячеек.

ИММУНОЛОГИЧЕСКИЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Цитокины

Цитокины синтезируются и секретируются клетками иммунной системы и другими типами клеток организма. Цитокины принимают участие в поддержании гомеостаза иммунной системы, осуществляют контроль за ростом и диффе-

ренцировкой клеток крови (системой гемопоэза), принимают участие в неспецифических защитных реакциях организма. Цитокины регулируют рост, дифференцировку и продолжительность жизни клеток, а также управляют программируемой гибелью клеток — апоптозом

Фактор некроза опухоли (ФНО-альфа)

ФНО-альфа — цитокин, который принимает участие в регуляции нормального воспалительного и иммунного ответа. Воздействуя на опухолевые клетки, он вызывает их апоптоз, генерацию активных форм кислорода и окиси азота. Содержание ФНО-α в сыворотке крови в норме равно 0–87 пкг/мл.

Интерлейкин-6

ИЛ-6 — фактор дифференцировки В-лимфоцитов, играет важную роль в защитных механизмах организма, в том числе в формировании иммунного ответа. Повышение уровня интерлейкина-6 наблюдалось у больных с депрессией, шизофренией, а также у страдающих от устойчивого тревожного невроза (то есть психического расстройства, обусловленного достаточно длительным психическим перенапряжением, либо кратковременным, но сильным стрессом). Имеются данные о том, что дети с высоким уровнем ИЛ-6, который выбрасывается в кровь в ответ на инфекции, были подвержены более сильному риску депрессивных расстройств в зрелом возрасте. Содержание ИЛ-6 в сыворотке крови в норме составляет 0–33 Е/мл. Для определения концентрации цитокинов: IL-6, ФНО-альфа использовали коммерческие иммуноферментные наборы производителя eBioscience и отечественные ИФА-наборы «Вектор-Бест», Новосибирск.

ГОРМОНАЛЬНЫЕ ИССЛЕДОВАНИЯ

Кортизол — основной физиологически активный глюкокортикоидный гормон. Гормон подвержен циркадным ритмам: первый пик характеризует максимальную концентрацию кортизола в крови и моче и приходится на 7.00–9.00 часов утра; второй пик — минимальную концентрацию — 16.00–18.00 часов. С 22.00–23.00 часов до половины ночи секреция кортизола практически отсутствует.

При депрессии суточный ритм кортизола сглаживается за счет повышения секреции гормона в вечернее и ночное время, а его общее количество повышено в крови, моче и спинномозговой жидкости.

Забор крови для определения кортизола в крови проводится традиционным способом: однократный — с 8.00 до 9.00 часов, вечером — в 20.00 часов. Содержание кортизола в сыворотке в норме в 8.00 утра составляет 200–700 нмоль/л; в 20.00 часов — 55–250 нмоль/л. Разница между утренней и вечерней концентрацией должна составлять >100 нмоль/л.

Кортизол, не связанный с белками плазмы крови (свободный кортизол), фильтруется в почечных канальцах и выводится с мочой. Его концентрация в суточной

моче отражает содержание свободного кортизола в крови. Для исключения влияния факторов стресса на результаты необходимо проведение повторных исследований. Концентрация свободного кортизола в моче в норме составляет 30–300 нмоль/сутки (10–100 мкг/сутки).

Определение концентрации кортизола проводили на иммунохимическом анализаторе Access 2 (Beckman Coulter, США), с закрытой системой реагентов, при построении калибровочной кривой.

Таким образом, представленный нами комплекс биохимических методик позволяет оценить состояние окислительно-восстановительного, иммунновоспалительного и гормонального статусов у больных при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии позднего возраста, интенсивность окислительного стресса и его роль в развитии нейродегенеративных изменений мозга. Биохимические показатели про- и антиоксидантной систем, уровень цитокинов и нейротрофинов крови могут быть учтены при нейродегенеративных заболеваниях и депрессии позднего возраста больных при разработке критериев ранней диагностики и использованы для более полного установления диагноза и назначения симптоматической терапии.

Список литературы

1. *Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В.* Окислительный стресс // Депрессия и риск развития соматических заболеваний: Руководство для врачей / под ред. Н. Г. Незнанова, Г. Э. Мазо, А. О. Кибитова. — Специальное издательство медицинских книг, 2018. — С. 137–148.
2. *Harman D.* Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry // J. Gerontol. — 1956. — Vol. 11, N 3. — P. 298–300.
3. *Дубинина Е. Е.* Продукты метаболизма кислорода и функциональной активности клеток (жизнь и смерть, созидание и разрушение). — СПб.: Медицинская Пресса, 2006. — С. 400.
4. *Halliwell B.* Reactive oxygen species and the central nervous system // Free radical in the brain. Aging, neurological and mental disorders / L. Packer, L. Philipko, Y. Christen (eds.). — Springer-Verlag, Berlin, N. Y., London, 1992. — P. 21–40.
5. *Дубинина Е. Е. Щедрина Л. В.* Окислительный стресс: общее понятие об активных формах кислорода и компонентах антиоксидантной системы. Окислительный стресс в психиатрии и неврологии / под ред. М. В. Иванова, Е. Е. Дубининой, Н. Г. Незнанова, В. А. Михайлова. — СПб., 2016. — С. 15–58.
6. *Leonard B., Maes M.* Mechanistic explanations how cell-mediated immune activation, inflammation and oxidative and nitrosative stress pathways and their sequels and concomitans play a role in the pathophysiology of unipolar depression // Neuroscience and Biobehavioral Reviews. — 2012. — Vol. 36. — P. 764–785.
7. *Дубинина Е. Е., Щедрина Л. В., Мазо Г. Э.* Основные биохимические аспекты патогенеза депрессии. Часть 1 // Успехи физиол. наук. — 2018. — Т. 49 (1). — С. 28–49.
8. *Moniczewski A., Gawlik M., Smaga I., Niedzielska E., Kizek J., Przegalinski E., Perad O., Filipet M.* Oxidative stress as an entiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain // Pharmacological Reports. — 2015. — Vol. 67. — P. 560–568.
9. *Maes M., Yirmyia R., Noraberg J., Brene S., Hibbeln J., Perini G., Kubera M., Bob P., Lerer B., Maj M.* The inflammatory and neurodegenerative [I&ND] hypothesis of depression: leads

for future research and new drug developments in depression // Metab. Brain. Dis. — 2009. — Vol. 24. — P. 27–53.
10. *Тиганов А. С., Копейко Г. И., Брусов О. С., Клюшник Т. П.* Новое в исследовании патогенеза и терапии эндогенной депрессии // Журн. неврологии и психиатрии. — 2012. — Т. 11. — С. 65–72.
11. *Maziere C., Auclair M., Maziere J. C.* Tumor necrosis factor enhances low density lipoprotein oxidative modification by monocytes and endothelial cells // FEBS Lett. — 1994. — Vol. 338 (1). — P. 43–46.
12. *Дубинина Е. Е., Ковругина С. В., Коновалов П. В.* Показатели окислительного стресса при нейродегенеративных заболеваниях (сосудистая деменция, болезнь Альцгеймера) // Успехи геронтологии. — 2007. — Т. 20. — С. 109–113.
13. *Uchiyama M., Mihara M.* Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thiobarbituric acid test // Analit. biochem. — 1978. — Vol. 86. — P. 271.
14. *Ukeda H., Shimamura T., Tsubouchi M., Nakai Y., Sawamura M.* Spectrophotometric Assay of Superoxide Anion Formed in Maillard Reaction Based on Highly Water-soluble Tetrazolium Salt // Anal. Sci. — 2002. — Vol. 18. — P. 1151–1154.
15. *Paglia D. E., Valentine W. N.* Studies on the Quantitative and Qualitative Characterization of Erythrocyte Glutathione Peroxidase // Journal of Laboratory and Clinical Medicine. — 1967. — Vol. 70. — P. 158–169.
16. *Deisseroth A., Dounce A. L.* Catalase: Physical and chemical properties, mechanism of catalysis, and physiological role // Physiol. Rev. — 1970. — Vol. 50. — P. 319–375.

Список сокращений

АБ — болезнь Альцгеймера

АОЗ — антиоксидантная защита

АОС — антиоксидантная система

АФК — активные формы кислорода

ГПО — глутатионпероксидаза

ГР — глутатионредуктаза

МАО — моноаминооксидаза

МДА — малоновый диальдегид

ОАА — общая антиоксидантная активность плазмы

ОМБ — окислительная модификация белков

ОС — окислительный стресс

ПОЛ — перекисное окисление белков

ПОС — прооксидантная система

СОД — супероксиддисмутаза

ФУНКЦИОНАЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В НЕВРОЛОГИИ И ПСИХИАТРИИ

Н. И. Ананьева, Т. А. Саломатина, Е. В. Андреев, Л. Р. Ахмерова

ВВЕДЕНИЕ

На сегодняшний день помимо структурной МРТ, прочно вошедшей в рутинную диагностическую практику, возникает огромный интерес к исследованию механизмов функционирования головного мозга, как в норме, так и при патологических состояниях. Следует отметить, что успешная реализация этих исследований возможна лишь в рамках мультидисциплинарного подхода.

Практическое применение функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) было обосновано и доказано при таких заболеваниях, как болезнь Альцгеймера, эпилепсия, болезнь Паркинсона, депрессивные расстройства, опухоли головного мозга, инсульты и др.

Функциональные методы исследования головного мозга позволяют оценивать изменения в функционировании головного мозга в результате повреждения, осуществлять дифференциальную диагностику, контролировать эффективность терапии и реабилитации, определять мишени для нейромодуляции и объективизации резистентности.

Данные методические рекомендации позволят специалистам ознакомиться с основными принципами фМРТ, методологическими особенностями, типами фМРТ исследований, применимых в психиатрической и неврологический практике, технике проведения фМРТ исследования, построении дизайна фМРТ эксперимента.

К современным методам функциональной нейровизуализации принято относить следующие:

- **Электроэнцефалография (ЭЭГ)** — неинвазивный метод исследования функционального состояния головного мозга путем регистрации его биоэлектрической активности.
- **Магнитная энцефалография (МЭГ)** — неинвазивный метод, позволяющий измерять и визуализировать магнитные поля, возникающие вследствие биоэлектрической активности в различных точках головного мозга.
- **Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)** — радионуклидный томографический метод исследования кровотока и нейрохимических процессов.
- **Функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ)** — неинвазивный метод нейровизуализации, измеряющий активность головного мозга путем регистрации разницы между оксигенированным и дезоксигенированным гемоглобином (BOLD-эффект).
- **Функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия (fNIRS)** — неинвазивный метод визуализации, включающий количественную оценку кон-

центрации хромофоров, полученную путем измерения затухания света в ближней инфракрасной области (NIR) или временных и фазовых изменений.

- **Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT)** — метод томографической визуализации в ядерной медицине с использованием гамма-лучей.

История возникновения метода

ФМРТ как метод возникла в 1990 году в лаборатории AT&T Bell (США) под руководством С. Огавы, который применил к МРТ магнитные свойства оксигенированной и дезоксигенированной крови, открытые в 1936 году Л. Полингом и Ч. Кориеллом. Тогда же, в 1990-м году, С. Огава описал BOLD-контраст в экспериментах на грызунах, помещенных в сильное магнитное поле.

В 1992 году были опубликованы первые исследования с фМРТ на людях. В этих экспериментах использовались МР-сканеры с силой магнитного поля в 1,5 Тл. Кеннет Квонг и его коллеги смогли добиться активации зрительной коры человека, используя последовательность EPI (Echo planar imaging) с градиентным эхом и инверсионным восстановлением при силе магнитного поля в 1,5 Тл (рис. 1). Дж. Белливо и его команда доказали, что как кровоток, так и объем крови локально увеличивались при активности нервной ткани. С. Огава и коллеги, проведя аналогичное исследование с использованием более сильного магнитного поля (4,0 Тл), показали, что BOLD-сигнал зависит от потери сигнала T2*. Питер Бандеттини и коллеги смогли зарегистрировать активацию в первичной моторной коре.

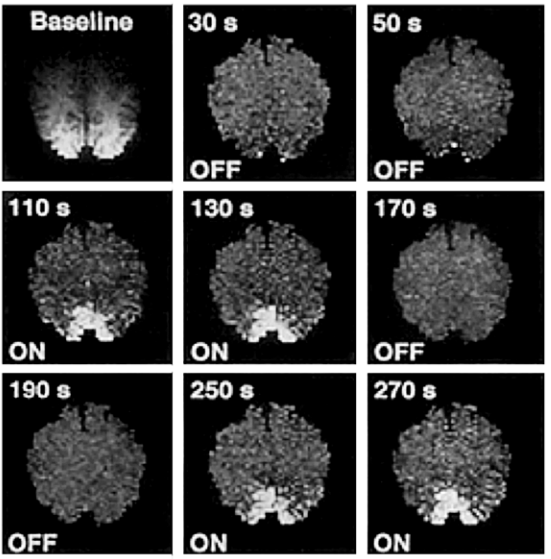


Рис. 1. Активация зрительной коры, полученная К. Квонгом и его коллегами в 1992 году

Магнитные поля, последовательности импульсов, а также процедуры и методы, которые были использованы в исследованиях в начале 1990-х годов, применяются

и в современных фМРТ исследованиях. На сегодняшний день, с развитием технологии, есть возможность собирать данные из большего количества срезов и подвергать полученные данные тщательной предварительной обработке и статистическому анализу.

Основные принципы фМРТ

Функциональная магнитно-резонансная томография основана на принципе BOLD-контраста (blood oxygenation level-dependent contrast), зависящего от степени насыщения крови кислородом. Дезоксигемоглобин является парамагнетиком, и благодаря этому протоны в нем быстрее теряют намагниченность T2*. В результате регионы головного мозга, где кровь сильнее насыщена кислородом, показывают больший МР-сигнал по сравнению с менее оксигенированными участками, так как при этом применяются EPI (Echo planar imaging) последовательности, чувствительные к T2*. Этот эффект пропорционален индукции магнитного поля. Таким образом, для регистрации фМРТ сигнала необходимо сильное магнитное более (не менее 1,5 Тл), мощная градиентная система и чувствительная к T2* контрасту импульсная последовательность EPI. Повышение нейрональной активности вызывает локальное увеличение потребления кислорода. Это, в свою очередь, увеличивает уровень парамагнетика дезоксигемоглобина, который снижает уровень МР-сигнала. Если же в области мозга больше оксигенированной крови, уровень МР-сигнала увеличивается. Таким образом, кислород в крови выполняет роль эндогенного контрастного вещества (рис. 2).

Проще говоря, измерение соотношения окси- и дезоксигемоглобина и является основой для BOLD-сигнала.

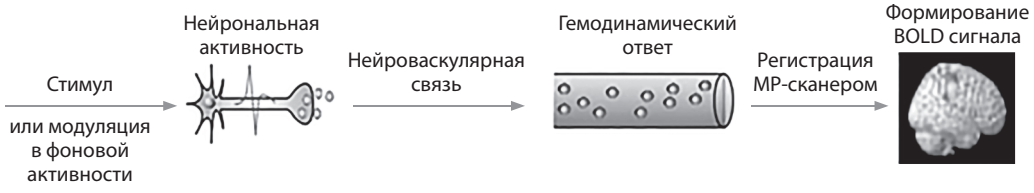


Рис. 2. Принцип BOLD-контраста

Изменение МР сигнала от активности нейронов называется гемодинамическим ответом (ГО или hemodynamic response-HDR). ГО отстает от нейрональных событий, поскольку зависит от времени, требующегося васкулярной системе на ответ потребности головного мозга в глюкозе. Поэтому своего пика он обычно достигает через 5 секунд после предъявления стимула. В случае, если раздражитель или стимул предъявляются непрерывно, пик ГО переходит в плато при продолжающейся активности нейронов. После прекращения предъявления стимула BOLD-сигнал падает ниже исходного уровня (рис. 3).

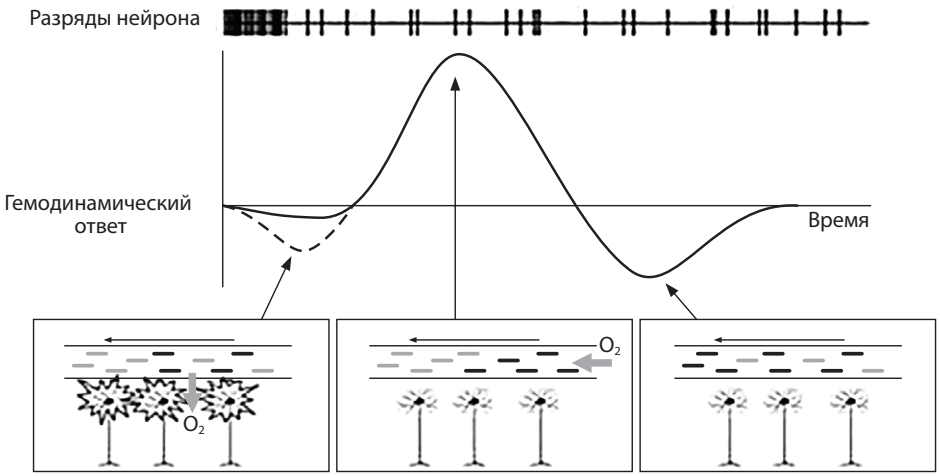


Рис. 3. График зависимости гемодинамического ответа от активности нейронов в ответ на предъявление стимула

Виды фМРТ исследований

Виды фМРТ исследований условно можно разделить на 2 блока:

1. Картирование функционально-значимых зон (ФЗЗ) (task-fMRI), при котором обследуемый выполняет определенные задания. Получаемые данные подвергаются процессу постпроцессинга, и результатом являются цветные карты активации, наложенные на анатомические изображения головного мозга (рис. 4).

2. ФМРТ состояния покоя (resting state fMRI) — исследование спонтанной нейрональной активности или состояния покоя. Этот подход позволяет исследовать функциональную связность различных участков головного мозга между собой при разного рода заболеваниях ЦНС (рис. 5).

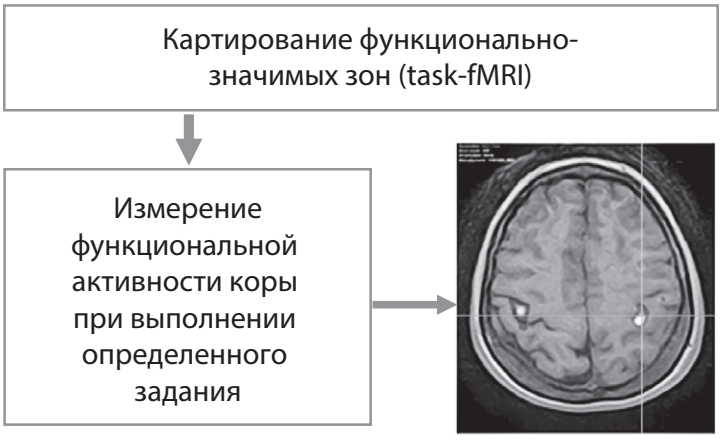


Рис. 4. Вид фМРТ исследования (task-fMRI)

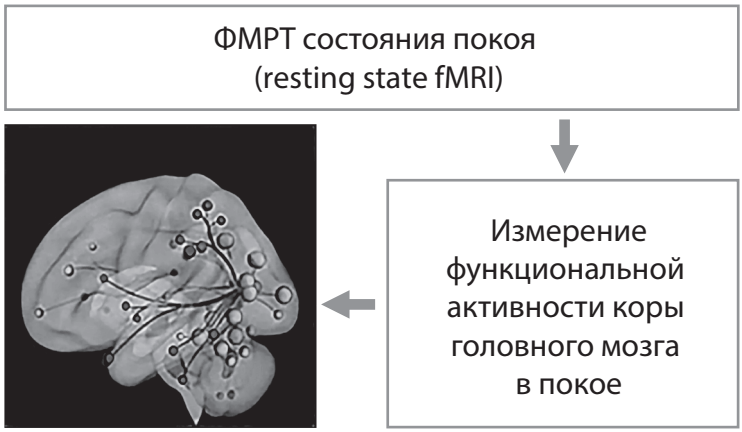


Рис. 5. Вид фМРТ исследования (resting state fMRI).
Виды парадигм при фМРТ картировании ФЗЗ

Рис. 6. Схема фМРТ картирования функционально-значимых зон

При фМРТ картировании ФЗЗ обследуемый во время сканирования выполняет специально подобранные активирующие задачи. Данный вид исследования позволяет неинвазивно определять активность коры в ответ на предъявляемые стимулы. Для проведения данного вида исследования необходимо наличие специального оборудования, такого как наушники, видеоочки/катушка с системой зеркал, видеоэкран, джойстики. Активирующие задачи разработаны с целью повышения нейрональной активности в зонах коры головного мозга. Активирующие задания, или парадигмы могут быть дух видов: block и event-related. Каждый из этих двух видов парадигм предполагает обязательное наличие двух фаз: покоя (rest) и активного состояния (task) (рис. 6). Различия заключаются в периодах предъявления. При блоковой парадигме периоды покоя (rest) и активного состояния (task) чередуются с определенной последовательностью с четко определенным временем (рис. 7). При event-related парадигме стимулы обследуемому подаются в рандомном порядке через разные промежутки времени (рис. 8).

Каждый из блоков (task и rest) в одном исследовании чередуются несколько раз (как правило, 5–6) для улучшения точности результатов при последующей обработке данных.

Качество получаемых результатов при фМРТ исследовании зависит от нескольких критериев, самым важным из которых является четко сформулированная цель исследования, которая либо опирается на теоретический базис, либо на уже имеющиеся исследования и разработанные парадигмы. Далее важны тип МР сканера, дизайн эксперимента, имеющееся оборудование, контроль за артефактами в ходе сканирования и программное обеспечение для постпроцессинговой обработки данных.

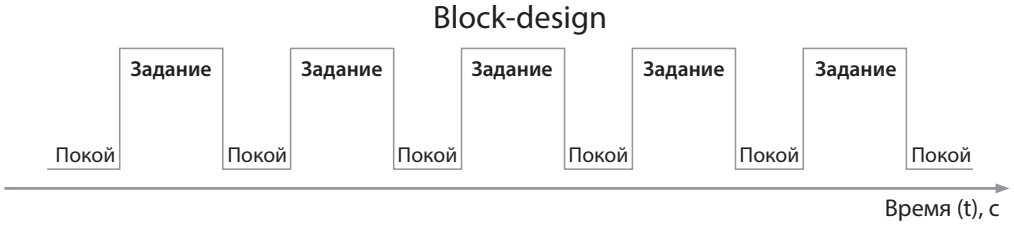


Рис. 7. Схема блоковой парадигмы

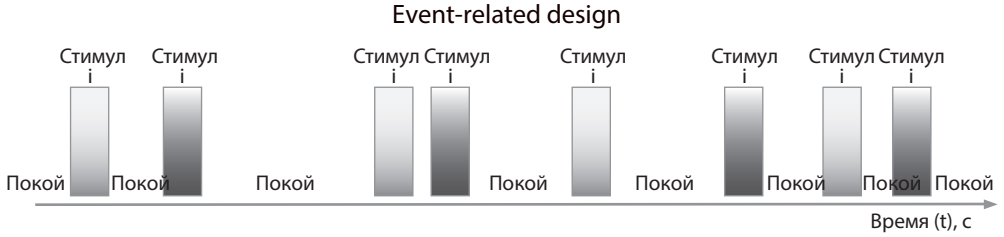


Рис. 8. Схема event-related парадигмы

Блоковая парадигма

Этот вид парадигм чаще всего используется в клинической практике, так как, во-первых, обладает большей статистической силой, а во-вторых, является достаточно предсказуемым для пациента и позволяет подготовить и обучить его к прохождению исследования.

При постобработке происходит суммирование отдельных BOLD-сигналов, полученных во время исследования. Блоковая парадигма позволяет оценить реакцию на конкретный стимул. Данный тип парадигм является подходящим при планировании нейрохирургического вмешательства, при оценке степени

повреждения коры и ее функций при остром нарушении мозгового кровообращения и черепно-мозговых травмах.

В связи с предсказуемостью для обследуемого этот вид парадигм является неподходящим для исследований когнитивной и эмоциональной сферы.

Event-related парадигма

Во время исследований с event-related парадигмами стимулы для обследуемого не являются ожидаемыми и предсказуемыми, что исключает возникновение привыкания. При блоковом дизайне подобного эффекта было бы достичь крайне сложно, так как обследуемый заранее знает, когда ему будет предъявляться следующий блок, и заранее готовится к нему, кроме того, при предъявлении одного и того же стимула в течение некоторого времени реакция на него притупляется. Поэтому данный тип парадигм будет хорош для исследования когнитивных и эмоциональных реакций. Однако он имеет недостаточную статистическую силу и результаты его постобработки могу оказаться спорными.

Преимущества и недостатки различных типов парадигм

Блоковая парадигма при фМРТ исследовании позволяет получить максимальный контраст за счет оптимизации соотношений «сигнал-шум». Однако повторяющиеся блоки приводят к возникновению реакции ожидания, что может снижать достоверность результата. При event-related парадигме эта проблема в некотором роде нивелируется, так как и момент предъявления стимула, и сам стимул для обследуемого являются непредсказуемыми. Этот подход позволяет оценить взаимосвязи и порядок возбуждения структур головного мозга, что, в свою очередь, предоставляет возможности для изучения формирования нейронной сети.

Однако при такой парадигме из-за кратких периодов активации не развивается полноценный сосудистый отклик.

Блоковая парадигма. ФМРТ картирование моторных зон

При наличии тесной анатомической связи зоны интереса и моторного гомункула, даже при отсутствии симптомов поражения моторной коры, применяется блоковая парадигма для активации моторных зон. В зависимости от прилегания к области гомункула могут применяться парадигмы на активацию коркового представительства рук, ног, языка и сенсомоторную область конечностей.

- Для картирования моторных зон руки могут использоваться задания с джойстиками, либо, при их отсутствии, последовательный перебор пальцев, сохраняя при этом неподвижность самой руки. Если для обследуемого выполнение этого задания не представляется возможным, то оно может быть заменено на сжимание кулака.

- При необходимости активировать моторную зону языка обследуемый должен стараться держать рот закрытым и делать небольшие скользящие движения языка по задней поверхности. При этом важно избегать слишком активных движений головой обследуемого, так как это может вызвать двигательные артефакты.
- При картировании моторных зон ног важно избегать движения коленными суставами и лодыжками, так как они приводят к движению всего тела. При проведении данного вида исследования лучше всего совершать движения ступней, аналогично нажатию на педаль в автомобиле.
- Могут быть применены пассивные сенсорные парадигмы в случае, если обследуемый, вследствие наличия паралича или выраженного когнитивного дефицита, затрудняется выполнить активные двигательные движения. В таком случае врач за больного выполняет движения конечностями. Зоны коры, активирующиеся при таком выполнении парадигмы, будут активироваться в соматосенсорной области, а проекция этих зон будет полностью соответствовать корковым представительствам, расположенным в моторной коре.

ФМРТ картирование речевых зон

Самой главной задачей при фМРТ картировании речевых зон является определение латерализации и локализации областей головного мозга, ответственных за речевые функции. Задачи при этом заключаются в определении областей, ответственных за импрессивные и экспрессивные функции речи. Зонами интереса при этом виде исследования являются заднелобные отделы и височно-теменные области.

Задания на экспрессивную речь заключаются в подборе и воспроизведении слов в ответ на предъявляемый стимул. На экране или при озвучивании в наушники обследуемый слышит или видит букву, на которую ему необходимо генерировать слова.

В семантических заданиях необходимо придумывать слова на определенную категорию. Также можно придумывать глагол к определенным существительным (например, к слову «мяч» подобрать глагол «скачет», «лежит» и т. п.).

Задания на импрессивную речь заключаются в чтении или прослушивании определенного текста. Для контроля выполнения задания обследуемому также можно предложить задания, где прослушиваемый текст должен сопровождаться подбором подходящего слова. Также важным заданием при фМРТ картировании зон, ответственных за импрессивную функцию речи, является auditory responsive naming, где обследуемый во время сканирования должен отвечать на простые вопросы, задаваемые врачом, например: «Какого цвета листва?», «Чем вы расчесываете волосы?» и т. д.

Немаловажным вопросом при фМРТ картировании речевых зон является выполнение заданий: вслух или «про себя». Многие исследователи полагают, что

выполнение таких заданий должно быть вслух. Однако при этом можно получить двигательные артефакты из-за движений челюстью. При выполнении заданий «про себя» сложно контролировать выполнение задания. А если обследуемый задание не выполняет, то очевидно, что такое исследование бесполезно.

Для контроля выполнения заданий во время сканирования существует технология Real-time scanning.

ФМРТ состояния покоя (Resting state fMRI)

Метод фМРТсп позволяет взглянуть на функциональные взаимосвязи различных структур головного мозга как в норме, так и при неврологических и психических расстройствах. Это один из ведущих методов на сегодняшний день, позволяющий получить описание структуры функциональной связности и в совокупности с другими методами диагностики связать эти явления с психическими и когнитивными процессами. ФМРТсп позволяет выявить «фоновую» активность головного мозга, а также оценить процессы нейропластичности как при течении заболевания, так и в восстановительный период. Различные подходы к статистическому анализу данных позволяют объединять низкочастотную активацию структур в нейрональные «сети покоя», а также строить карты функциональной коннективности как между отдельными структурами, так и между сетями покоя.

- При исследовании фМРТп обследуемому не нужно выполнять никакой активной задачи. Он должен лечь и максимально расслабиться. В этот момент измеряется «фоновая» активность головного мозга. Поэтому данный метод применим к группе пациентов, имеющих тяжелые функциональные нарушения, как психические, так и неврологические. Изучение функционирования и взаимодействия нейрональных сетей позволяет выявлять биомаркеры заболеваний.
- Подобный подход позволяет комплексно оценивать функционирование головного мозга.

Нейрональные сети покоя

Количество сетей покоя коррелирует с применяемыми методами анализа данных. Однако самой часто встречающейся сетью — и потому самой описанной — является Сеть по умолчанию (Default mode network). Впервые была описана Маркусом Райхлом в начале 2000-х годов. Некоторые исследователи выделяют до 30 сетей, однако наиболее описанными и изученными на сегодняшний день, помимо Сети по умолчанию, являются 9 сетей. Все эти сети состоят из разнесенных анатомически, но функционально связанных областей головного мозга, имеющих коррелированную активность BOLD-сигнала. Нейрональные сети покоя содержат те области, которые обеспечивают и поддерживают различные когнитивные функции (рис. 9).

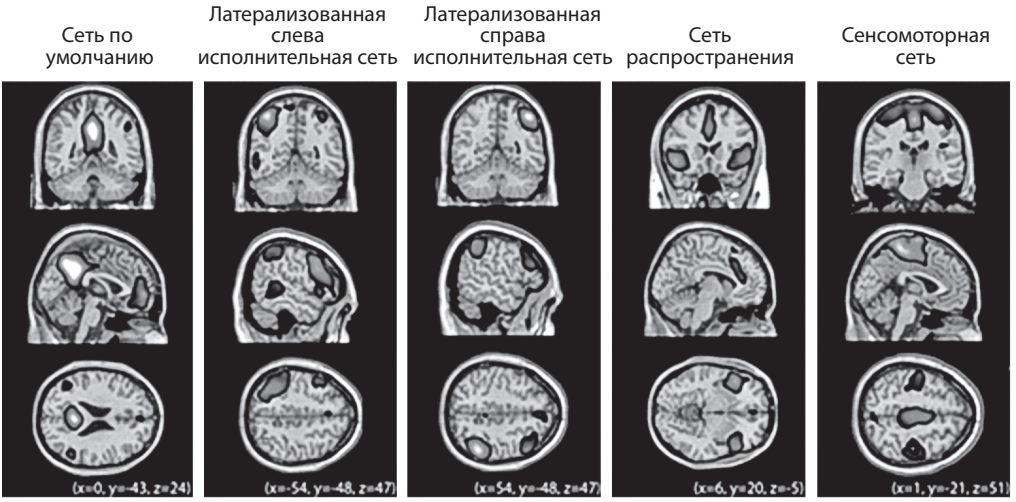


Рис. 9. Нейрональные сети покоя головного мозга

Условно сети можно разделить на «сенсорные», «когнитивные» и «специфичные»: первые активируются в первичных и вторичных сенсорных областях (слуховая сеть, сенсомоторная, зрительные сети), вторые — «когнитивные» (сеть исполнительного контроля, сеть распространения), отвечающие за обеспечение высших психических функций, и третьи — «специфичные» отвечают за движение, речь и определенные эмоциональные реакции.

Сеть по умолчанию выделяется в отдельную группу, так как выделяется только в состоянии покоя и ее функцией является поддержание баланса между поведенческими актами, состоянием погруженности «в себя».

ФМРТсп при различных психических расстройствах

При помощи фМРТп можно определить влияние заболевания на мозговую активность, а также определить и выделить те нейронные сети, которые наиболее вовлечены в патологическую активность. Учитывая большое количество артефактов при фМРТсп, таких как кардио-респираторный шум, различные двигательные артефакты, прием препаратов, влияющих на гемодинамический ответ, при анализе полученных данных большое внимание должно уделяться препроцессингу. Именно поэтому в анализ данных фМРТсп активно внедряются алгоритмы машинного обучения (machine learning). Наиболее используемыми подходами в анализе данных фМРТсп являются «seed-based approach», анализ индивидуальных компонент (ICA), повоксельный анализ и теория графов. Ниже приведен ряд заболеваний, при которых возможно применение фМРТсп. Необходимо отметить, что это только часть заболеваний ЦНС, при которых этот подход может быть реализован.

Эпилепсия

Одним из направлений применения фМРТсп в клинике эпилепсий является картирование ФЗЗ в случаях, когда пациент имеет выраженный когнитивный дефицит и не может выполнять задания во время сканирования. Есть данные о том, что фМРТсп может неинвазивно определять локализацию очага эпи-активности. Также этот подход может исследовать вовлеченность структур в патологический процесс, опосредованно измерять метаболические изменения в головном мозге при различных видах эпилепсий.

Согласно исследованиям фМРТсп при идиопатической генерализованной эпилепсии было выявлено рассогласование между структурными (белое вещество) и функциональными связями головного мозга. Данная рассогласованность отрицательно коррелирует с длительностью заболевания.

Для больных височной эпилепсией обнаруживается нейронная сеть, включающая области гиппокампа и миндалины, расположенные билатерально в обоих полушариях, которая вовлечена в патологические процессы, преимущественно связанные с мнестическими расстройствами, характерными для данного вида заболеваний.

Депрессивные расстройства

На определение особенностей функциональной коннективности головного мозга при депрессивных расстройствах влияют несколько важных факторов: длительность приема антидепрессантов, наличие коморбидных расстройств, тяжесть и длительность заболевания.

Исследования сетей покоя при депрессии на основе кластерного анализа выявляют увеличение локальной однородности в медиальной префронтальной коре, что коррелирует с данными воксель-базированной морфометрии. Уменьшение ЛО было обнаружено у больных, принимавших антидепрессанты, и при единичных эпизодах заболевания.

Также выявлены изменения функциональной коннективности в передней части поясной извилины, мозжечке, инсуле и дорсолатеральной префронтальной коре.

Биполярно-аффективное расстройство (БАР)

Анализ данных фМРТсп выявляет изменение функциональной коннективности в Сети по умолчанию (Default mode network) при БАР.

Выявлены различия в состоянии сетей покоя и функциональной коннективности отдельных структур головного мозга в зависимости от фазы заболевания.

Нейродегенеративные заболевания

Поиск биомаркеров при нейродегенеративных заболеваниях является предметом огромного интереса в современных исследованиях. Известно, что функцио-

нальные нарушения головного мозга, как правило, наступают задолго до развернутого проявления заболевания, и происходят раньше, чем изменения структурные, поэтому фМРТп позволяет выделять паттерны, характерные для этого вида расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Использование современных функциональных методов нейровизуализации, таких как фМРТ картирование или фМРТ состояния покоя, расширяет диагностические возможности при самых различных заболеваниях ЦНС, позволяет оценивать функциональное состояние головного мозга, определять расположение функционально-значимых зон при планировании оперативного вмешательства, исследовать влияние терапии, а также контролировать течение заболевания и оценивать эффективность реабилитации.

Список литературы

1. *Ананьева Н. И., Андреев Е.В., Ахмерова Л. Р., Саломатина Т. А., Стулов И. К.* Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера // Сборник методических рекомендаций. Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. — 2018. — С. 112–125.
2. *Ананьева Н. И., Андреев Е. В., Саломатина Т. А., Ахмерова Л. Р., Ежова Р. В., Незнанов Н. Г., Залуцкая Н. М.* МР-морфометрия субполей и субрегионов гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний // Лучевая диагностика и терапия. — 2019. — № 2. — С. 50–58. doi: 10.22328/2079-5343-2019-10-2-50-58.
3. *Ананьева Н. И., Андреев А. В., Ахмерова Л. Р., Залуцкая Н. М., Незнанов Н. Г., Саломатина Т. А., Стулов И. К.* Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера // Сборник методических рекомендаций. Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. — 2018. — С. 112–125.
4. *Ананьева Н. И., Андреев Е. В., Саломатина Т. А., Ахмерова Л. Р., Ежова Р. В., Незнанов Н. Г., Залуцкая Н. М.* Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. Проблемные статьи. — 2018. — № 4. — С. 3–11. Doi: 10.31363/2313-7053-2018-4-3-11.
5. *Беляев А., Пек Кюнг К., Бреннан Н., Холодный А.* Применение функциональной магнитно-резонансной томографии в клинике // Russian Electronic Journal Of Radiology. — Т. 4, № 1. — 2014. — С. 14–23.
6. *Кабанов М. М.* Реабилитация психически больных повышение качества их жизни (теоретико-методологические аспекты) // Психосоциальная реабилитация и качество жизни. — СПб., 2001. — С. 24–28.
7. *Лебедева Н. Н., Майорова Л. А., Самотаева И. С.* Функциональный коннектом: сети покоя (resting state networks) при некоторых неврологических и психиатрических состояниях // Успехи физиологических наук. — М.: Издательство РАН, 2017. — Т. 48, № 3. — С. 29–44.
8. *Мясищев В. Н.* Личность и неврозы. — Л.: Изд-во Ленингр. ун-та, 1960. — С. 224.
9. *Саломатина Т. А., Андреев Е. В., Ананьева Н. И., Ежова Р. В.* Мультифункциональный подход при диагностике депрессивных расстройств при помощи методов функцио-

нальной магнитно-резонансной томографии, воксель-базированной морфометрии и нейропсихологического обследования // XX Давиденковские чтения: сборник тезисов Юбилейного конгресса с международным участием. К 125-летию создания первой в России кафедры усовершенствования врачей-неврологов / под ред. профессора С. В. Лобзина. — 2018. — С. 350–351.
10. *Селиверстов Ю. А., Селиверстова Е. В., Коновалов Р. Н., Иллариошкин С. Н.* Первый опыт применения функциональной МРТ покоя в России // Невский радиологический форум. — 2013. — № 217.
11. *Селиверстов Ю. А., Селиверстова Е. В., Коновалов Р. Н., Кротенкова М. В., Иллариошкин С. Н.* Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: возможности и будущее метода // Бюллетень Национального общества по изучению болезни Паркинсона и расстройств движений. — 2014 — № 1. — С. 16–19.
12. *Селиверстова Е. В., Селиверстов Ю. А., Коновалов Р. Н., Иллариошкин С. Н.* Функциональная магнитно-резонансная томография покоя: новые возможности изучения физиологии и патологии мозга // Анналы клинической и экспериментальной неврологии. — 2013. — Т. 7, № 4. — С. 39–44.
13. *Филатова Е. Г., Вейн А. М.* Мотивационные и эндокринные расстройства при депрессии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2000. — № 1. — С. 12–15.
14. *Штарк М. Б., Коростышевская А. М., Резакова М. В., Савелов А. А.* Функциональная магнитно-резонансная томография и нейронауки // Успехи физиологических наук. — 2012. — Т. 43, № 1. — С. 3–29.
15. *Agarwal Shruti, Haris I. Sair, Jai J.* Pillai, Limitations of rsfMRI in the setting of focal brain lesions // Neuroimaging Clin. N. Am. — 2017. — Vol. 4, N 27. — P. 645–661. doi:10.1016/j.nic.2017.06.004.
16. *Alex Fornito A. Z., Bullmore E.* Fundamentals of Brain Network Analysis. — London: Academic Press, 2016.
17. *Amaro Jr. E., Barker G. J.* Study design in fMRI: Basic principles // Brain Cogn. — 2006. — Vol. 3, N 60. — P. 220–232.
18. *Aquino C. R. D., D'Incerti L., Cordella R., Andronache A., Zaca D., Bruzzone G. M., Tringali G., Minati L.* Preoperative Mapping of the Sensorimotor Cortex: Comparative Assessment of Task-Based and Resting-State fMRI // PLOS ONE. — 2014. — Vol. 9.
19. *Arbabshirani M. R., Castro E., Calhoun V. D.* Accurate Classification of Schizophrenia Patients based on Novel Resting-State fMRI Features // Conf. Proc. IEEE Eng. Med. Biol. Soc. — 2014. — № 2014. — P. 6691–6694. doi: 10.1109/EMBC.2014.6945163.
20. *Bae Y., Kumarasamy K., Ali I. M., Korfiatis P., Akkus Z., Erickson B. J.* Differences Between Schizophrenic and Normal Subjects Using Network Properties from fMRI // J. Digit. Imaging. — 2018. — N 31. — P. 252–261. DOI 10.1007/s10278-017-0020-4.
21. *Biswal B. B.* Resting state fMRI: A personal history // Neuro Image. —2012. — N 62. — P. 938–944.
22. *Biswal B. B., Mennes M., Zuo X. N., Gohel S., Kelly C., Smith S. M., Dogonowski A. M.* Toward discovery science of human brain function // Proc. Natl. Acad. Sci. USA. — 2010. — N 107. — P. 4734–4739.
23. *Bogomolny D. L., Petrovich N. M., Hou B. L. et al.* Functional MRI in the brain tumor patient // Top Magn. Reson. Imaging. — Vol. 5, N 15. — 2004. — P. 325–335.
24. *Brennan N. P.* Preparing the patient for the fMRI Study and optimization of paradigm selection and delivery // Functional neuroimaging: a clinical approach. — Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2008. — P. 13–21.
25. *Chen G., Chen G., Xie C., Ward B. D., Li W., Antuono P. et al.* A method to determine the necessity for global signal regression in resting-state fMRI studies // Magn. Reson. Med. — 2012. — N 68. — P. 1828–35. doi: 10.1002/mrm.24201.

26. *Choong-Wan Woo, Anjali Krishnan, Tor D.* Wager Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: Pitfalls and recommendations //*Neuroimage*. —2014. — N 91. — P. 412–419. doi:10.1016/j.neuroimage.2013.12.058.
27. *Chou Y. H., Panych L. P., Dickey C. C., Petrella J. R., Chen N. K.* Investigation of long-term reproducibility of intrinsic connectivity network mapping a resting-state fMRI study // Am. J. Neuroradiol. — 2012. — N 33. — P. 833–8. doi: 10.3174/ajnr.A2894.
28. *Benjamin C. F. A., Dhingra I., Li A. X., Blumenfeld H., Alkawadri R., Bickel S., Helmstaedter C., Meletti S., Bronen R. A., Warfield S. K., Peters J. M., Reutens D., Połczy M. M., Hirsch L. J., Spencer D.D.* Presurgical language fMRI: Technical practices in epilepsy surgical planning // Hum. Brain Mapp. — 2018. — N 39. — P. 4032–4042. doi: 10.1002/hbm.24229 4032.
29. *Dagli M. S., Ingeholm J. E., Haxby J. V.* Localization of cardiac-induced signal change in Fmri // Neuroimage. — 1999. — N 9. — P. 407–415. doi: 10.1006/nimg.1998.0424.
30. *Dierker D., Roland J. L., Kamran M., Rutlin J., Hacker C. D., Marcus D. S., Milchenko M., Miller-Thomas M. M., Benzinger T. L., Snyder A. Z., Leuthardt E. C., Shimony J. S.* Resting state fMRI in Presurgical Functional Mapping: Sensorimotor Localization // Neuroimaging Clin. N. Am. — 2017. — Vol. 4, N 27. — P. 621–633. doi:10.1016/j.nic.2017.06.011.
31. *Esposito F., Otto T., Zijlstra F. R. H., Goebel R.* Spatially Distributed Effects of Mental Exhaustion on Resting-State FMRI Networks // PLoS ONE. —2014. — Vol. 4, N 9. doi:10.1371/journal.pone.0094222
32. *Faraji-Dana, Tam F., Chena J. J., Graham S. J.* Interactions between head motion and coil sensitivity in acceleratedfMRI Z // Journal of Neuroscience Methods. — 2016. — N 270. — P. 46–60.
33. *Filippi M.* fMRI techniques and protocols. — Humana press, 2009. — P. 25.
34. *Finn E. S., Shen X., Scheinost D., Rosenberg M. D., Huang J., Chun M. M. et al.* Functional connectome fingerprinting: identifying individuals using patterns of brain connectivity // Nat. Neurosci. —2015. — N 18. — P. 1664–1671. doi: 10.1038/nn.4135.
35. *Fox M. D., Greicius M.* Clinical applications of resting state functional connectivity // Front. Syst. Neurosci. — 2010. — N 4. — P. 19.
36. *Fox M. D., Zhang D., Snyder A. Z., Raichle M. E.* The global signal and observed anticorrelated resting state brain networks // J. Neurophysiol. —2009. — N 101. — P. 3270–3283. doi: 10.1152/jn.90777.2008.
37. *Garc P., Pereda E., Hernandez-Tamames J. A., Del-Pozo F., Maest F., Angel Pineda-Pardo J.* Multimodal Description of Whole Brain Connectivity: A Comparison of Resting State MEG, fMRI, and DWI // Human Brain Mapping. — 2016. — N 37. — P. 20–34.
38. *Giraldo-Chica M., Woodward N. D.* Review of thalamocortical resting-state fMRI studies in schizophrenia // Schizophr. Res. — 2017. — N 180. — P. 58–63. doi:10.1016/j.schres.2016.08.005.
39. *Golestani A. M., Chang C., Kwinta J. B., Khatamian Y. B, Chena J. J.* Mapping the end-tidal CO2 response function in the resting-state BOLD fMRI signal: Spatial specificity, test–retest reliability and effect of fMRI sampling rate // Neuroimage. — 2015. — N 104. — P. 266–277. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.10.031
40. *Golestani A. M., Chang C., Kwinta J. B., Khatamian Y. B., Chen J. J.* Mapping the end-tidal CO2 response function in the resting-state BOLD fMRI signal: spatial specificity, test-retest reliability and effect of fMRI sampling rate // Neuroimage. — 2015. — N 104. — P. 266–277. doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.10.031
41. *Golestani A. M., Wei L. L., Chen J. J.* Quantitative Mapping of Cerebrovascular Reactivity using Resting-state BOLD fMRI: Validation in Healthy Adults // Neuroimage. — 2016. — N 138. — P. 147–163. doi:10.1016/j.neuroimage.2016.05.025.
42. *Gordon E. M., Laumann T. O., Adeyemo B., Gilmore A. W., Nelson S. M., Dosenbach N. U. F. et al.* Individual-specific features of brain systems identified with resting state functional

correlations // Neuroimage. — 2017. — N 146. — P. 918–939. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.08.032.
43. *Halania S., Kwintaa J. B., Golestania A. M., Khatamiana Y. B., Chena J. J.* Comparing cerebrovascular reactivity measured using BOLD and cerebral blood flow MRI: The effect of basal vascular tension on vasodilatory and vasoconstrictive reactivity // Neuroimage. — 2015. — N 110. — P. 110–123. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.050.
44. *Harmelech T., Malach R.* Neurocognitive biases and the patterns of spontaneous correlations in the human cortex // Trends Cogn. Sci. — 2013. — N 17. — P. 606–615.
45. *Harris E. C., Barraclough B.* Excess mortality of mental disorder // Br. J. Psychiatry. — 1998. — N 173. — P. 11–53.
46. *Hart B., Cribben I., Fiecas M.* A longitudinal model for functional connectivity networks using resting-state fMRI // Neuroimage. — 2018. — N 178. — P. 687–701.
47. *Holodny A., Hou B.* Physical principles of BOLD fMRI — what is important for the clinician // Functional neuroimaging: a clinical approach / A. I. Holodny (ed.). — Informa Healthcare Inc, New York, USA, 2008. — P. 1–12.
48. *Hsu A. L., Chou K. H., Chao Y. P., Fan H. Y., Wu C. W., Chen J. H.* Physiological contribution in spontaneous oscillations: an approximate quality-assurance index for resting-state fMRI signals // PLoS ONE. — 2016. — N 11. doi: 10.1371/journal.pone.0148393.
49. *Huettel S. A., Song A. W., McCarthy G.* Functional Magnetic Resonance Imaging (2 ed.). — Massachusetts: Sinauer, 2009.
50. *Loula J., Varoquaux G., Thirion B.* Decoding fMRI activity in the time domain improves classification performance // NeuroImage. — 2018. — N 180. — P. 203–210.
51. *Karbasforoushan H., Woodward N. D.* Resting-State Networks in Schizophrenia Current Topics in Medicinal Chemistry. — 2012. — Vol. 12. — P. 2404–2414.
52. *Kirilina E., Lutti A., Poser B. A., Blankenburg F., Weiskopf N.* The quest for the best: the impact of different EPI sequences on the sensitivity of random effect fMRI group analyses // Neuroimage. — 2016. — N 126. — P. 49–59. doi: 10.1016/j.neuroimage.2015.10.071.
53. *Laumann T. O., Gordon E. M., Adeyemo B., Snyder A. Z., Joo S. J., Chen M. Y. et al.* Functional system and areal organization of a highly sampled individual human brain // Neuron. — 2015. — N 87. — P. 657–670. doi: 10.1016/j.neuron.2015.06.037.
54. *Leuthardt E. C., Guzman G., Bandt S. K., Hacker C., Vellimana A. K., Limbrick D. et al.* Integration of resting state functional MRI into clinical practice A large single institution experience // PLoS ONE. — 2018. — N 13. doi: 10.1371/journal.pone.0198349.
55. *Logothetis N. K.* What we can do and what we cannot do with fMRI // Nature. — 2018. — Vol. 7197, N 453. — P. 869–878. doi:10.1038/nature06976.
56. *Mastrovito D., Hanson C., Hanson S. J.* Differences in atypical resting-state effective connectivity distinguish autism from schizophrenia // Neuroimage: Clinical. — 2018. — N 18. — P. 367–376. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.01.014
57. *Miller M. B., Barbey A. K., Paul E. J., Santander T., Turner B. O.* Reply to: fMRI replicability depends upon sufficient individual-level data // Communications Biology. — 2019. — Vol. 1, N 1. — P. 129. — ISSN 2399-3642. doi:10.1038/s42003-019-0379-5.
58. *Moghimi P., Lim K. O., Netoff T. I.* Data Driven Classification Using fMRI Network Measures: Application to Schizophrenia // Front. Neuroinform. — 2018. — Vol. 12, N 71. doi: 10.3389/fninf.2018.00071.
59. *Mueller S., Wang D., Fox M. D., Yeo B. T., Sepulcre J., Sabuncu M. R. et al.* Individual variability in functional connectivity architecture of the human brain // Neuron. — 2013. — N 77. — P. 586–595. doi: 10.1016/j.neuron.2012.12.028.
60. *Murphy K., Birn R. M., Handwerker D. A., Jones T. B., Bandettini P. A.* The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? // Neuroimage. — 2009. — N 44. — P. 893–905. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.036.

61. Neuroimaging in Developmental Clinical Neuroscience. Cambridge Medicine (Hardcover) 1st Edition. — Cambridge University Press, 2009. https://doi.org/10.1017/CBO9780511757402.
62. *Nicolas R., Gros-Dagnac H., Aubry F., Celsis P.* A systematic review of resting-state functional-MRI studies in anorexia nervosa: Evidence for functional connectivity impairment in cognitive control and visuospatial and body-signal integration // Magnetic Resonance Imaging. — 2017. — N 39. — P. 123–131.
63. *O'Connor E. E., Zeffiro T. A.* Why is Clinical fMRI in a Resting State? // Frontiers in Neurology. — 2019. — Vol. 10. doi: 10.3389/fneur.2019.00420
64. *Ogawa S., Lee T. M., Nayak A. S., Glynn P.* Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields // Magnetic Resonance in Medicine. — 1990. — Vol. 1, N 14. — P. 68–78. doi:10.1002/mrm.1910140108.
65. *Parkes L., Fulcher B., Yücel M., Fornito A.* An evaluation of the efficacy, reliability, and sensitivity of motion correction strategies for resting-state functional MRI. // Neuroimage. — 2018. — N 171. — P. 415–436. doi: 10.1016/j.neuroimage.2017.12.073.
66. *Parrish T. B., Gitelman D. R., LaBar K. S., Mesulam M. M.* Impact of signal-to-noise on functional MRI // Magn. Reson. Med. — 2000. — N 44. — P. 925–932. doi: 10.1002/1522-2594 (200012).
67. *Peck K. K., Bradbury M., Psaty E. L. et al.* Joint activation of the supplementary motor area and presupplementary motor area during simultaneous motor and language functional MRI // Neuroreport. — 2009. — Vol. 5, N 20. — P. 487–491.
68. *Peck K. K., Bradbury M. S., Hou B. L. et al.* The role of the supplementary motor area (SMA) in the execution of primary motor activities in brain tumor patients: functional MRI detection of time-resolved differences in the hemodynamic response // Med. Sci. Monit. — 2009. — Vol. 5, N 15. — P. 55–62.
69. *Picard N., Strick P. L.* Motor areas of the medial wall: a review of their location and functional activation // Cereb. Cortex. — 1996. — Vol. 6, N 3. — P. 342–353.
70. *Pinto J., Jorge J., Sousa I.s, Vilela P., Figueiredo P.* Fourier modeling of the BOLD response to a breath-hold task: Optimization and reproducibility // Neuroimage. — 2016. — N 135. — P. 223–231. http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.037
71. *Ridder de M., Klein K., Kim J.* A review and outlook on visual analytics for uncertainties in functional magnetic resonance imaging. de Ridder et al. // Brain Inf. — 2018. — Vol. 5, N 5. https://doi.org/10.1186/s40708-018-0083-0
72. *Roland P. E., Zilles K.* Functions and structures of the motor cortices in humans // Curr. Opin. Neurobiol. —1996. — Vol. 6, N 6. — P. 773–781.
73. *Roy C. S., Sherrington C. S.* On the regulation of the blood-supply of the brain // Journal of Physiology. — Vol. 1–2, N 11. — P. 85–158. doi:10.1113/jphysiol.1890.sp000321, PMC 1514242, PMID 16991945
74. *Salomatina T., Akhmerova L., Andreev E., Ananieva N., Parfenova A.* Functional brain mapping of speech areas and tracts in pre-surgical preparing of patients with brain tumors // Neurobiology Of Speech And Language. Proceedings of the 3rd International Conference. — 2019. — P. 60–61.
75. *Bollmann S., Puckett A. M., Cunnington R., Barth M.* Serial correlations in single-subject fMRI with sub-second TR // NeuroImage. — 2018. — N 166. — P. 152–166.
76. Satterthwaite T. D., Baker J. T. How can studies of resting-state functional connectivity help us understand psychosis as a disorder of brain development? // Current Opinion in Neurobiology. — 2015. — N 30. — P. 85–91.
77. *Ogawa S., Sung Y.-W.* Selected Topics Relating to Functional MRI Study of the Brain // The Keio Journal of Medicine. — 2019. — P. 989–3201.
78. *Shehzad Z., Kelly A. M., Reiss P. T., Gee D. G., Gotimer K., Uddin L. Q. et al.* The resting brain: unconstrained yet reliable // Cereb. Cortex. — 2009. — N 19. — P. 2209–2229.doi: 10.1093/cercor/bhn256.

79. *Agarwa S., Sair H. I., Pillai J. J.* The Resting-State Functional Magnetic Resonance Imaging Regional Homogeneity Metrics — Kendall's Coefficient of Concordance-Regional Homogeneity and Coherence-Regional Homogeneity — Are Valid Indicators of Tumor-Related Neurovascular Uncoupling // Brain Connectivity. — 2017. — Vol. 7, N 4. doi: 10.1089/brain.2016.0482.
80. *Takamura T., Hanakawa T.* Clinical utility of resting-state functional connectivity magnetic resonance imaging for mood and cognitive disorders // J. Neural. Transm. — 2017. — N 124. — P. 821–839. doi: 10.1007/s00702-017-1710-2.
81. *Termenon M., Achard S., Jaillard A., Delon-Martin C.* The "hub disruption index", a reliable index sensitive to the brain networks reorganization. a study of the contralesional hemisphere in stroke // Front. Comput. Neurosci. — 2016. — Vol. 10, N 84. doi: 10.3389/fncom.2016.00084.
82. *Termenon M., Jaillard A., Delon-Martin C., Achard S.* Reliability of graph analysis of resting state fMRI using test-retest dataset from the Human Connectome Project // Neuroimage. — 2016. — N 142. — P. 172–187. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.05.062.
83. *Van Dijk K. R., Hedden T., Venkataraman A., Evans K. C., Lazar S. W,. Buckner R. L.* Intrinsic functional connectivity as a tool for human connectomics: n theory, properties, and optimization // J. Neurophysiol. — 2010. — N 103. — P. 297–321. doi: 10.1152/jn.00783.2009.
84. *Vorobiev V., Govoni P., Rizzolatti G. et al.* Parcellation of human mesial area 6: cytoarchitectonic evidence for three separate areas // Eur. J. Neurosci. — Vol. 6, N 10. —1998. — P. 2199–2203.
85. *Waheed S. H., Mirbagheri S., Agarwal S., Kamali A., Yahyavi-Firouz-Abadi N., Chaudhry A., et al.* Reporting of resting-state functional magnetic resonance imaging preprocessing methodologies // Brain Connect. — 2016. — N 6. — P. 663–668. doi: 10.1089/brain.2016.0446.
86. *Wang D., Buckner R. L., Fox M. D., Holt D. J., Holmes A. J., Stoecklein S. et al.* Parcellating cortical functional networks in individuals // Nat. Neurosci. — 2015. — N 18. — P. 1853–1860. doi: 10.1038/nn.4164.
87. *Whitfield-Gabrieli S., Nieto-Castanon A.* Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks // Brain Connect. — 2012. — N 2. — P. 125–141. doi: 10.1089/brain.2012.0073.
88. *Olszowy W., Aston J., Rua C., Williams G. B.* Accurate autocorrelation modeling substantially improves fMRI reliability // Nature Communications. — 2019. — Vol. 10, N 1220. https://doi.org/10.1038/s41467-019-09230
89. *Wilke M., Altaye M., Holland S. K.* Cerebro Matic: a versatile toolbox for spline-based MRI template creation // Front. Comput. Neurosci. — 2017. — Vol. 11, N 5. doi:10.3389/fncom.2017.00005.
90. *Huijbersa W., Van Dijk K. R. A., Boenniger M. M., Stirnbergd R., Breteler M. M. B.* Less head motion during MRI under task than resting-state conditions // NeuroImage. — 2017. — N 147. — P. 111–120.
91. *Wise R. G., Ide K., Poulin M. J., Traceya I.* Resting fluctuations in arterial carbon dioxide induce significant low frequency variations in BOLD signal // NeuroImage. — 2004. — N 21. — P. 1652–1664. doi:10.1016/j.neuroimage.2003.11.025.
92. *Zhong X., Pu W., Yao S.* Functional alterations of fronto-limbic circuit and default mode network systems in first-episode, drug-naïve patients with major depressive disorder: A meta-analysis of resting-state Fmri data // Journal of Affective Disorders. — 2016. — N 206. — P. 280–286. http://dx.doi.org/10.1016/j.jad.2016.09.005.
93. *Zhang Z., Liao W., Chen H. et al.* Altered functional structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy // Brain. — 2011. — Vol. 134, N 10. — P. 2912–2928.
94. *Zhu Q., Huang J., Xu X.* Non-negative discriminative brain functional connectivity for identifying schizophrenia on resting-state fMRI // BioMed. Eng. OnLine. — 2018. — Vol. 17, N 32. https://doi.org/10.1186/s12938-018-0464-x.

Список обозначений и сокращений

ГО — гемодинамический ответ (HDR — hemodynamic response)
МРТ — магнитно-резонансная томография
МЭГ — магнитная энцефалография
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
ФЗЗ — функционально-значимые зоны
фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография
фМРТсп — ФМРТ состояния покоя (Resting state fMRI)
ЭЭГ — электроэнцефалография
BOLD-контраст — blood oxygenation level-dependent contrast
EPI — echo planar imaging
fNIRS — функциональная ближняя инфракрасная спектроскопия
SPECT — однофотонная эмиссионная компьютерная томография

НЕРВНАЯ БУЛИМИЯ В ПОДРОСТКОВОМ ВОЗРАСТЕ

А. А. Пичиков, Ю. В. Попов

ВВЕДЕНИЕ

Расстройства пищевого поведения (РПП) обычно впервые проявляются в подростковом возрасте. Однако, несмотря на бóльшую частоту ограничительных форм пищевого поведения, нервная булимия (НБ) так же, как и очистительная форма нервной анорексии (НА), является достаточно частой причиной обращений к специалистам. Связано это, прежде всего, с озабоченностью родственников состоянием ребенка (возможно сына, но чаще дочери), которое достаточно резко меняется. Жизнерадостность и открытость исчезают. На их место приходит война с самим собой, со своим весом, со своим аппетитом, с едой. Градус переживаний накаляется в тот момент, когда ребенок вскакивает из-за стола и бежит в туалет, возле которого после дежурят родители, пытающиеся понять, что происходит с их чадом. «Случайно» обнаруженные матерью в ящике стола или сумочке таблетки слабительного усиливают недоверие, и возникает открытая конфронтация с обвинениями, подозрениями и обоюдоострым «ты меня не любишь». Отцу, как правило, необходимо просто пожать плечами и высказать предположение, что все само наладится.

Именно в этот момент на плечи врача возлагается огромная ответственность по нормализации ситуации. Он, как кризисный менеджер, должен убедить родителей в своей компетентности, завоевать доверие ребенка, который воспринимает его на первых порах как делегата родителей и, в целом, мира взрослых, ничего не понимающих в тонкостях его душевной организации.

Разговор по душам, который первым должен начать врач, вскоре рассеивает все сомнения, и становится ясно, что все само собой не наладится. Что переедания и рвоты у подростка играют важнейшую роль в регуляции его эмоционального состояния. Рвота — это не избавление от калорий. Скорее это средство избавления от чувства одиночества и разочарования. Рвота — это эйфория. Еще полчаса беседы, и оказывается, что переедание не связано с повышенным аппетитом. Переедание это способ себя наказать, почувствовать себя слабым и ничтожным. Перед этими откровениями меркнут все классификации и схемы лечения. Такова природа ребенка, маленькими неуверенными шагами продвигающегося через свои страхи и опасения к самому себе, к осознанию ответственности за себя, свое здоровье. Если в этот момент вы будете тем человеком, который, обладая определенными знаниями и умениями, поможет ребенку найти верный путь к выздоровлению, то необходимость в эмоциональных костылях пропадет и молодой человек войдет во взрослую жизнь уверенной походкой, не оглядываясь на витрину кондитерской зачарованным взглядом.

Мотивация

Обследование пациента с предполагаемым диагнозом НБ состоит из тщательного физического осмотра, оценки клинических данных и сбора анамнеза. При этом специалисту не стоит забывать, что у подростка могут быть определенные трудности в идентификации собственных чувств или определении своего поведения как опасного для жизни. Также необходимо учитывать мотивацию подростка к изменению ситуации. Как правило, отношение пациента с НБ к имеющимся пищевым проблемам является амбивалентным. Есть желание избавиться от социально дезадаптирующих и физически изматывающих очистительных процедур, но вместе с тем может сохраняться тенденция к неадекватному стилю жизни, разделение питания на «полезное» и «вредное», потребность сбросить «лишний» вес. Возможно даже, что у пациента существуют убеждения, что его заболевание в какой-то степени позволяет ему адаптироваться с учетом имеющихся психологических проблем и соответствующих личностных особенностей.

На начальном этапе работы с подростком мы рекомендуем оценить все «за» и «против» имеющейся болезни. Такой подход, во-первых, позволяет сформировать доверительные отношения между подростком и врачом, в отличие от формализованного опроса, который, вполне возможно, будет более обоснованным со взрослым пациентом. Во-вторых, это позволяет специалисту уже на этом этапе начать работать с мотивацией на выздоровление.

Если мотивация пациента низкая или предполагаемые преимущества РПП перевешивают недостатки, то и медицинский работник, и пациент могут затратить много времени, прежде чем начнется непосредственно сам терапевтический процесс.

Преимущества варьируются и могут зависеть от длительности заболевания и выраженности симптомов. Подросток может иметь следующие «адаптивные» функции своего пищевого поведения: уклонение от необходимости принимать решения, желание получить помощь и контакт с членами семьи, попытка избежать сексуальных чувств и отношений, объединение семьи вокруг проблемы, желание иметь «друзей» — единомышленников в интернет-среде, попытка соответствия требованиям партнера, возможность быть лучшим хоть в чем-то, формирование безопасной среды за счет привычных стереотипных форм реагирования, желание наказать себя и т. д. В процессе работы с подростком специалисту необходимо попытаться идентифицировать эти мотивирующие на болезнь установки и способствовать тому, чтобы подросток осознал их.

Клиническое интервью

При первичном опросе желательно придерживаться структурированного интервью, позволяющего в короткие сроки собрать наиболее важную информацию об имеющемся РПП и факторах, которые могут его поддерживать. Ниже представлен примерный список из 17 вопросов, раскрывающих историю жизни подростка. А при помощи дополнительных вопросов соответственно темам

возможно уже исследовать убеждения, поведение, отношения к еде, весу и жизни в целом.

1. Вы хотите изменить свое пищевое поведение? Пробовали ли вы изменить его раньше? Как образом? Почему не получилось?
2. Чем вы занимаетесь? Связана ли ваша деятельность (учеба, работа, увлечения) с определенными требованиями к вашей внешности? Влияет ли ваша деятельность на ваш стиль питания?
3. Довольны ли вы своим весом? Какой вес для вас является желаемым в перспективе? Какой у вас был максимальный и минимальный вес?
4. Как вы думаете, изменение вашего пищевого поведения изменит ваш образ жизни, отношение к вам других людей или повлияет на вашу самооценку? Можете ли вы составить список причин «за» и «против» ваших пищевых проблем?
5. Поддерживали ли вы свой вес в течение последних 3 месяцев без особых усилий? В каком диапазоне были колебания?
6. Когда у вас была последняя менструация? Имелись ли нарушения менструального цикла в связи с колебаниями веса? Влияют ли фазы менструального цикла на ваше пищевое поведение?
7. Каким для вас является «нормальное питание»? Частота, количество, какие продукты вы исключаете или предпочитаете? Как вы думаете, что бы произошло с вашим весом, если бы вы питались «нормально»?
8. Вы использовали диету, чтобы похудеть или набрать вес? Удалось ли вам достичь желаемого результата?
9. Использовали ли вы другие способы, кроме диеты и физических упражнений, для того, чтобы контролировать вес?
10. Какова ваша повседневная физическая активность, измеряете ли вы ее при помощи технических средств (кардиотрекер, шагомер)? Занимаетесь ли вы каким-либо спортом? Профессионально или это ваше увлечение?
11. Принимаете ли в настоящее время какие-либо лекарства или биологически активные добавки в связи с имеющимися проблемами со здоровьем или в качестве профилактики? Делал ли эти назначения врач?
12. Как часто вы пьете кофе, алкоголь? Курите ли вы, как часто?
13. Расскажите о вашей семье.
14. Расскажите о вашем образе жизни.
15. Как вы относитесь к себе? К своей внешности, умениям? Какие черты вашей личности вы можете определить как положительные или отрицательные?
16. Были ли в вашей жизни травматичные ситуации, связанные с издевательствами, постоянной критикой, угрозами, страхом за свою жизнь, физическим или сексуальным насилием?
17. Кто-либо из вашей семьи лечился или лечится в настоящее время от каких-либо психологических или психиатрических проблем, в том числе пищевых нарушений?

Безусловно, клиническое интервью позволяет специалисту сформировать мнение о динамике заболевания и выраженности симптомов. Однако некоторым подросткам в большей степени выразить свои переживания, эмоции и отношение к проблеме может помочь использование рисунков или тематических писем.

Физический осмотр и клинические обследования

Несмотря на то, что при НБ имеются менее выраженные нарушения физиологических функций, чем при НА, минимальный перечень исследований является необходимым. Ниже перечислены основные показатели, которые необходимо оценить:

- рост и вес, ИМТ (в соответствии с центильными таблицами);
- АД, ЧСС;
- общий анализ крови;
- электролиты сыворотки: кальций, магний, калий, натрий, хлор;
- фосфаты крови;
- сывороточный ферритин;
- сывороточная амилаза (при подозрении на рвоты);
- глюкоза крови;
- АЛТ, АСТ, об. билирубин;
- гормоны щитовидной железы;
- ЭКГ.

Измерение врачом росто-весовых показателей не должно быть единственным методом оценки физикальных параметров. К внешним признакам, которые могут присутствовать у подростка с НБ, относятся:

- слишком свободная (мешковатая) или слишком обтягивающая одежда, которая соответственно должна либо маскировать недостатки, либо, напротив, подчеркивать достигнутые результаты;
- различные физикальные признаки, свидетельствующие о рвотном поведении: признак Рассела, гипертрофия околоушных желез, ангулярный хелоз и др.;
- самоповреждения в различных областях тела, связанные с желанием наказать себя или облегчить душевную боль.

Оценка способов похудения у подростков с НБ является одной из важных диагностических процедур, поскольку отсутствие знаний о возможных последствиях экстремальных методов «самосовершенствования», а также порой импульсивный характер их использования могут иметь плачевные последствия для молодых людей.

К потенциально опасным способам контроля веса относят:

— голодание;
— самоиндуцированную рвоту;
— рвоту с помощью эметиков (рвотных средств);
— злоупотребление слабительными, клизмами;

— злоупотребление гормонами щитовидной железы;
— злоупотребление диуретиками;
— чрезмерные упражнения;
— злоупотребление лекарственными средствами — стимуляторами;
— употребление наркотических средств — стимуляторов;
— злоупотребление инсулином (у больных диабетом);
— средства для похудения (различные БАДы);
— курение;
— алкоголь (drunkorexia).

Очистительное поведение

Признаки и последствия использования слабительных и диуретиков и средств для похудения. Нередко пациенты с РПП злоупотребляют такими лекарственными средствами, как слабительные, диуретики и средства для похудения, чтобы компенсировать переедание и/или способствовать потере веса. Распространенность злоупотреблений слабительными составляет до 60%, диуретиков примерно 31% в этой группе пациентов. В литературе появилось несколько сообщений о случаях применения орлистата, средства для снижения веса, у людей с РПП. Некоторые пациенты используют избыточное количество пищевых добавок или витаминов, нацеленных на снижение аппетита или компенсацию недостатка питательных веществ в связи с ограничениями или рвотами. В последние десятилетия произошел виртуальный взрыв доступности и использования растительных продуктов. Большинство потребителей считают, что травы, как правило, безопасны, доброкачественны и не имеют побочных эффектов. Однако в некоторых случаях неконтролируемое использование подобных средств, особенно у подростков, может приводить к значимым соматическим нарушениям. Использование нескольких методов очистки также связано с более высоким уровнем тяжести расстройства пищевого поведения.

Признаки и последствия рвотного поведения. Самоиндуцированная рвота как средство контроля веса является одной из главных особенностей НБ, а также при очистительном типе НА. Вызывание рвоты является наиболее распространенным способом чистки, который используют более чем 75% пациентов с НБ. У большинства пациентов возникает рвота сразу или вскоре после переедания. Во время переедания пациенты обычно пьют чрезмерное количество жидкости, чтобы размягчить пищу и облегчить отрыгивание. Рвота вызывается стимуляцией глотки с помощью пальца или узкого предмета, такого как зубная щетка. Некоторые пациенты описывают приобретенную способность к рвоте под давлением или сокращением мышц живота. У небольшого количества пациентов развивается рефлюкс после употребления практически любого количества пищи или жидкости.

Самоиндуцированная рвота может привести к ряду серьезных медицинских осложнений. Заболевания десен связаны с воздействием на слизистую соляной

кислоты и ферментов, содержащихся в желудочном соке, недостатком витамина D и кальция, а также гормональным дисбалансом. Желудочные кислоты могут вызывать разрушение зубной эмали (перимолиз), особенно с поражением окклюзионных поверхностей коренных зубов и задних поверхностей верхнечелюстных резцов. Поскольку эти эффекты необратимы, пациенты с этим осложнением должны регулярно проходить лечение у стоматолога. Частая рвота вызывает отек слюнных желез примерно у 8% пациентов с НБ. Сообщается также о петехиях в коже вокруг глаз после рвоты и субконъюнктивальных кровоизлияниях.

При осмотре рук пациентов с НБ можно наблюдать так называемые признаки Рассела. Английский психиатр Дж. Ф. Моррис Рассел в 1979 г. опубликовал первое описание нервной булимии, где указал на ссадины, небольшие рваные раны и мозоли на тыльной стороне кисти, в области пястно-фаланговых и межфаланговых суставов. У большинства пациентов рвота обычно вызывается указательным и/или средним пальцем, а мозоли являются следствием трения кожи о зубы во время индукции рвотного рефлекса. Этот тип рубцевания считается одним из физических показателей НБ. Знак Рассела является кожно-патогномоничным признаком для врача первичного звена подозревать наличие еще не диагностированного РПП.

Рвота, использование слабительных и диуретиков могут снизить уровень калия в крови, вызывая нарушения сердечного ритма. Внезапная смерть может возникнуть в результате аномального сердечного ритма у людей, которые неоднократно с целью чистки принимают большое количество такого рвотного средства, как ипекакуана. В редких случаях описываются ситуации, когда пациенты с НБ едят так много во время переедания, что желудок или пищевод разрываются, что приводит к осложнениям, угрожающим жизни.

Оценка рвоты как физиологического акта, определяющего негативные последствия для организма, имеет важное значение. Вместе с тем существует и психологический смысл такого поведения, которое является всего лишь одной из частей цикла переедания и очищения (рис. 1). Оценка элементов этого цикла даже на этапе первичного консультирования позволяет раскрыть предшествующие рвоте переживания, а также понять механизмы осознанности такого поведения.

Идентифицировав наличие рвот и связанных с ним предшествующих и последующих эмоциональных состояний, необходимо перейти к анализу переедания, которое привело к очистительным процедурам. И тут для врача может оказаться все не так очевидно. Пациент, убеждающий специалиста в том, что он съел очень много (но на самом деле шоколадный батончик), не лукавит, поскольку здесь идет речь о субъективных категориях. Необходимо уточнить, что было съедено, в каком количестве и за какой период времени. На основе полученных данных, в том числе с помощью пищевого дневника, можно определить имеющееся поведение как переедание (субъективное или объективное) или как булимический эпизод (субъективный или объективный) (табл. 1).

Рис 1. Цикл переедания и очищения

Таблица 1

Оценка булимических эпизодов и перееданий

Показатели		Количество еды	
		«Большое»	«Небольшое», но субъективно оцениваемое как избыточное
Контроль	«Утрата контроля»	Объективный булимический эпизод	Субъективный булимический эпизод
	Нет «утраты контроля»	Объективное переедание	Субъективное переедание

Если субъективно оценить контроль еще можно, хотя бы за счет длительности времени, в течение которого человек потребляет пищу, то как оценить количество продуктов как «большое»? Существует критерий, согласно которому к «большому» можно отнести то количество пищи, которое большинство людей не смогут съесть за тот же промежуток времени при подобных обстоятельствах (примерно более 1000 ккал менее чем за 2 часа). Подобные цифры являются весьма незначительными по сравнению с примерно 50 000 ккал, которые могут потребить некоторые пациенты с НБ за день (безусловно, вызывая после булимических приступов рвоту). Это свидетельствует скорее об относительности подобных

критериев и необходимости оценивать каждую ситуацию индивидуально, учитывая контекст.

На основе проведенного клинического интервью и анализа поведения, связанного с коррекцией внешности, специалисту будет не трудно выставить диагноз НБ.

Клинический диагноз

Критерии диагностики НБ (МКБ-10)

1. Периодические эпизоды переедания (2 раза в неделю в течение 3 месяцев).
2. Постоянная озабоченность едой и непреодолимая тяга к пище, а также чувство постоянного голода.
3. Нейтрализация употребленных калорий путем вызывания рвоты или злоупотребления слабительными средствами, голодания или приема различных лекарственных препаратов.
4. Ощущение чрезмерной полноты, сопровождающееся постоянным страхом потолстеть, часто приводящее к недостаточной массе тела.

Дифференциальная диагностика с другими РПП может быть проведена на основе анализа индивидуальных особенностей и выраженности основных симптомов, характерных для нарушений пищевого поведения. Ниже представлены основные поведенческие критерии различных РПП (табл. 2)

Таблица 2

Поведенческие критерии основных РПП

Критерии РПП	Категории РПП		
	НА	НБ	Компульсивное переедание
Ограничения в питании	+	+/–	+/–
Переедания	+/–	+	+
Рвотное поведение	+/–	+/–	–
Использование слабительных, диуретиков	+/–	+/–	–
Избыточная физическая нагрузка	+/–	+/–	–
Озабоченность весом, формой тела	+	+	+/–

Также необходимо учитывать, что нестабильный аппетит и колебания веса, а также булимическое поведение и рвоты могут быть вызваны различными соматическими заболеваниями, поэтому врач первичного звена, прежде чем предположить, что симптомы имеют психиатрическое происхождение и направить пациента к профильному специалисту, должен исключить другие причины этих симптомов. К ним относятся: желудочно-кишечные заболевания (болезнь Крона, синдром мальабсорбции, хронический панкреатит, целиакия), лимфома,

онкологические заболевания, хронические инфекции (ВИЧ, туберкулез), кистозный фиброз, сахарный диабет, синдромы Кушинга и Аддисона, неврологические заболевания (поражения или опухоли гипоталамуса).

Терапия

Лечение подростков с НБ может проходить в формате амбулаторного наблюдения, дневного стационара или круглосуточного стационара. Каждый из этих вариантов имеет свои преимущества и недостатки.

Амбулаторный вариант ведения подростков с НБ является предпочтительным. Это связано с тем, что лечение не мешает учебе, подростки не отрываются от своих семей и друзей, они могут оценивать изменения в своей повседневной жизни и чувствовать контроль над лечением. Вместе с тем определенная свобода создает эмоциональную перегруженность, а проблемы повседневных ситуаций могут быть достаточно сложными.

Дневной стационар может быть использован для терапии пациентов с частыми рецидивами или нуждающихся в большей поддержке и лечении, чем позволяет амбулаторный вариант. При нахождении в дневном стационаре пациент в большей степени контролирует свое пищевое поведение, но нахождение дома в вечернее и ночное время позволяет принять ответственность за свое пищевое поведение без оглядки на врачей и младший медперсонал. Также такая форма лечения обеспечивает большую групповую поддержку.

Стационарное лечение может быть применено для пациентов, которые:

- испытывают частые рецидивы;
- имеют соматические заболевания, которые необходимо лечить стационарно;
- использует опасные методы контроля веса;
- имеют высокий суицидальный риск;
- имеют сопутствующие психические расстройства;
- проживают в районах, где лечение недоступно;
- сами испытывают желание получать помощь стационарно;
- имеют конфликтное семейное окружение, провоцирующее пищевые проблемы;
- не достигли результата от амбулаторного лечения или дневного стационара.

Выгодами дневного стационара является то, что состояние пациента лучше контролируется и лечится сообразно ситуации, структурированная среда поддерживает здоровое пищевое поведение, имеется временная передышка от стрессогенной психосоциальной среды.

Нутритивная поддержка

При НБ соматические нарушения не являются столь выраженными, как при ограничительной и очистительной формах НА. Прежде всего они связаны с рвотным поведением, злоупотреблением слабительными и диуретиками и неадекватной физической нагрузкой. Причем в отличие от взрослых, подростки действуют порой слишком импульсивно или категорично, выбирая экстремально высокие

дозы препаратов в количестве нескольких десятков таблеток или даже нескольких упаковок. В связи с этим может возникать выраженный дефицит минералов, приводящий к нарушению в работе сердечно-сосудистой, нервной и выделительной систем. Периодические голодания, которые могут устраивать себе пациенты с НБ, а также выборочность питания, переходящая порой в вегетарианство или веганство, могут способствовать субклиническому дефициту некоторых витаминов и минералов. Ниже представлены данные, включающие в себя рекомендации по нутритивной поддержке подростков с булимическим поведением (табл. 3)

Таблица 3

Рекомендации по нутритивной поддержке у подростков

Нутриенты	Особенности при НБ	Референсные значения (14–18 лет)
Витамины		
Фолиевая кислота	Субклинический дефицит	600 мкг/сут.
Пиридоксин (B6)	Субклинический дефицит	1,9 мг/сут.
Кобаламин (B12)	Субклинический дефицит	2,6 мкг/сут.
Минералы		
Железо	Низкое потребление	27 мг/сут.
Цинк	Низкое потребление	12 мг/сут.
Калий	Гипокалиемия из-за очист. поведения	4,7 г/сут.
Натрий	Гипонатриемия из-за очист. поведения	1,5 г/сут.
Хлориды	Гипохлоремия из-за очист. поведения	2,3 г/сут.

У некоторых девушек с НБ нарушен менструальный цикл. Месячные либо прекращаются, либо случаются редко. Обследование и лечение нарушений менструального цикла редко требуется, потому что он обычно нормализуется после редукции перееданий, голоданий, рвот, чрезмерной физической нагрузки и злоупотребления слабительными средствами. Некоторыми авторами указывается на необходимость стабилизировать месячный цикл в период реабилитационной программы нутритивными добавками и витаминными комплексами.

Психотерапия

Техники психологической помощи для подростков с НБ являются разнообразными и могут использоваться на различных этапах терапии с учетом возраста, когнитивных способностей и первоочередных задач фазы реабилитационного процесса.

Вне зависимости от используемых методов лечения, общими этапами терапии нервной булимии являются:

- регулярное выполнение письменных записей;
- разработка плана приема пищи;
- выявление обстоятельств, ведущих к перееданию, и поиск стратегий их предотвращения;
- решение проблем;
- прекращение диет;
- определение дисфункциональных убеждений, связанных с проблемой приема пищи, и поиск способов, как их изменить.

Когнитивно-поведенческая терапия

На сегодняшний день наиболее успешным психологическим методом лечения НБ у подростков является модель когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) в сочетании с поддерживающей психотерапией. Модель постоянно модифицируется по мере появления новых психологических методов. Перед началом терапии анализируется анамнез и еще раз проверяется физическое состояние, для того чтобы иметь возможность обсуждать возникающие трудности в процессе выздоровления. Во время первичного интервью терапевт подчеркивает важность ведения дневника настроения и дневника питания в первые недели лечения. Необходимо объяснить, что данные дневники являются рабочим инструментом и необходимой частью лечения (табл. 4). Терапевт обсуждает дневник настроения с пациентом и помогает ему отделить свое настроение и то, как он чувствует себя, вне зависимости от приема пищи. Другими словами, психотерапевт помогает подростку обнаружить, что его настроение и чувства не зависят от того, будет ли он есть, что он ел, сидел ли он на диете или он чувствует себя «толстым» и непривлекательным.

Таблица 4

Пример пищевого дневника

Дата/день недели					
Время и место	**Чувства и мысли до**	**Тип питания**	**Очист. поведение**	**Физ. упр-я**	**Чувства и мысли после**

Врач должен обсудить с пациентом принципы ведения дневника питания и рекомендовать перестать взвешиваться чаще, чем раз в неделю, считать калории, читать этикетки на продуктах, готовить еду для других и заниматься поведением, которое заставляет его думать о еде и весе (например, рассматривать ролики о приготовлении еды, участвовать в форумах худеющих и т. д.).

Когда подросток заполняет свои ежедневные дневники и обсуждает их со своим терапевтом, он получает представление о своем поведении и понимает, что некоторые из его убеждений и страхов перестают действовать. Это позволяет бросить вызов своим неправильным пищевым установкам и изменить свое пове-

дение. В итоге подросток может структурировать свой повседневный опыт, противопоставив новый стиль жизни прошлому пищевому хаосу.

Этапы когнитивно-поведенческой терапии НБ
Предварительный
Терапевт:
1. Изучает полную историю РПП, проверяет физическое, репродуктивное и психологическое здоровье подростка, историю его семьи и исследует его отношение к проблеме питания.
2. Устанавливает доверительные отношения с подростком и знакомит его с диетологом.

Этап I: недели 1–6 (встреча один или два раза в неделю)
Терапевт:
1. Убеждает подростка подробно записать все, что он ест, в какое время и сколько, какие мысли и чувства он испытывает во время приема пищи. Записанная информация обсуждается на еженедельных встречах.
2. Предлагает альтернативные варианты поведения, чтобы помочь подростку сопротивляться перееданию.

Терапевт просит пациента встретиться с диетологом, который:
1. Убеждает подростка регулярно есть пищу и не переедать;
2. Обучает его правильному выбору пищи и пищевому поведению.

Стадия II: недели 6–12
Терапевт:
1. Помогает пациенту выяснить, почему он начал переедать.
2. Помогает пациенту изменить свое мнение о проблемах с пищевым поведением, своей форме тела и весе.
3. Помогает развить навыки, чтобы справиться с трудностями, которые вызывают переедания.
4. Обсуждает с пациентом роль (если таковая имеется) его семьи, партнера и социального положения в его пищевом поведении.

Диетолог:
1. Помогает подростку постепенно ввести в свой рацион продукты, которых он ранее избегал (которые пациент воспринимал как «плохие»).
2. Содействует постепенному устранению всех форм строгой диеты.

Стадия III: недели 12–24

На этом этапе большинство пациентов полностью не выздоравливают. Терапевт заверяет пациента в том, что прогресс будет продолжаться, и в том, что даже после завершения программы помощь будет легко доступна, если его симптомы вернутся или ухудшатся, или если у него возникнут какие-либо дальнейшие проблемы.

Другие психотерапевтические методы также могут быть введены в модель КПТ. Эклектичный подход заключается в оценке особенностей каждого подростка в отдельности и оценке возможной полезности различных методов лечения для него. Любая их комбинация может применяться одновременно или на разных этапах лечения. В клинической практике используется комбинация подходов, особенно если лечение проводится командой людей, обученных различным методам терапии:

1. Поддерживающая психотерапия

- терапевт дает советы и рекомендации, а также побуждает пациента взять на себя ответственность за изменения;
- терапевт поощряет выражение чувств;
- терапевт помогает пациенту понять, что происходит;
- терапевт изучает индивидуальные проблемы и потребности пациента.

Поддерживающая психотерапия обеспечивает вмешательство при возникновении кризисов и предназначена для обучения стратегиям преодоления различных, в основном стрессовых, ситуаций без повторения стереотипного реагирования. Этот вид терапии является основным во время и после других вмешательств. Чаще всего используется в качестве индивидуальной терапии.

2. Семейная психотерапия

- помогает терапевту и семье понять семейную динамику и причины РПП;
- помогает членам семьи развить понимание особенностей поведения человека с РПП;
- помогает членам семьи научиться оказывать поддержку подростку в процессе выздоровления.

Семейная терапия является наиболее обоснованной и эффективной для лечения РПП у подростков в возрасте 16 лет и моложе.

3. Межличностная психотерапия

- терапевтические занятия сосредоточены на одной из четырех межличностных проблем (горе, ролевые конфликты, межличностные конфликты, социальный дефицит);
- концентрируется на депрессии, которая возникает в результате проблемы в одной или нескольких из упомянутых выше областей межличностных конфликтов.

Межличностная терапия является одним из немногих эмпирически подтвержденных видов психотерапии, которая помогает осознать проблему и способствует действиям в решении проблем. Используется в краткосрочной индивидуальной терапии (12–15 сеансов).

4. Диалектическая поведенческая терапия

- устанавливает границы поведения;

- обеспечивает баланс между принятием и изменением посредством регулярного контроля поведения, эмоций и мыслей;
- способствует практике осознанности и улучшает навыки управления эмоциями;
- способствует улучшению межличностных отношений и толерантности к дистрессу.

Диалектическая поведенческая терапия используется в индивидуальной и групповой терапии, в большей степени эффективна при расстройствах личности.

5. Основанная на осознанности когнитивная терапия

- фокусируется на обучении стратегиям осознанного проживания настоящего момента/ситуации, когда человек чувствует неприятные эмоции;
- обучает тому, как быть внимательным к мыслям, паттернам мышления и поведению и использовать это осознание для проживания определенной ситуации или эмоции;
- помогает обучению расслаблению и осознанному питанию.

Данный вид терапии используется в индивидуальной и групповой терапии.

6. Терапия принятия и ответственности

Предполагается, что многие психологические проблемы и чувства являются результатом страха и повышенной тревожности:

- помогает пациенту принять свои эмоциональные реакции и прочувствовать их, а не пытаться избежать проблем или изменить их, включая старые и новые переживания и травмы;
- способствует признанию и разъяснению личных ценностей и принятию целеполагания по ним с формированием осмысленности жизни.

7. Схема-терапия

Предполагается, что неадекватные стили совладания (схемы) связаны с детским опытом:

- помогает пациенту понять свои чувства и научиться новым способам совладания с трудностями;
- помогает находить конструктивные способы удовлетворения своих эмоциональных потребностей;
- помогает пациенту приспособиться к новым изменениям и принять ранний опыт.

Осуществление всех терапевтических процедур при реабилитации пациента с НБ должны в итоге ему помочь:

- приобрести новое отношение к еде, питанию, форме тела и весу;
- уменьшить свою озабоченность едой;
- структурировать рацион питания в течение дня (трехразовое питание с 2–3 перекусами в идеале);

- избегать неадекватных методов похудения, таких как самоиндуцированные рвоты, злоупотребление слабительными и диуретиками, компульсивные упражнения;
- идентифицировать причины изменений в настроении и научиться справляться с негативными переживаниями, не переедая;
- идентифицировать факторы, усиливающие аппетит (алкоголь, просмотр телевизора и т. д.);
- улучшить самооценку;
- почувствовать, что его понимают, поддерживают и окажут помощь при возникновении проблем.

В процессе психотерапевтической работы с подростком необходимо закрепить осознание того факта, что очистительные процедуры не являются эффективным методом коррекции фигуры в связи с тем, что:

- рвота — не только опасный, но и неэффективный метод похудения;
- рвота дает право на переедание, значит, она и приводит к перееданию;
- рвота не удаляет все калории из организма (только 40–60% энергии съеденной пищи);
- слабительные средства вызывают опорожнение толстой кишки, хотя энергия уже была использована в тонком кишечнике;
- диуретики способствуют усилению отеков, вследствие нарушений в работе почек, и требуется дальнейшее повышение дозы для усиления эффекта.

В течение всего периода реабилитации необходимо контролировать и направлять подростка для изменения стереотипов повышенной двигательной активности. В самом начале работы с подростком необходимо обсудить следующие аспекты:

- физическая активность должна быть ограничена и контролироваться при выраженном дефиците массы тела (рекреационные нагрузки);
- физическая активность должна соответствовать балансу потребления/расходования энергии пациентом (плотность костной ткани, сохранность сердечного функционирования);
- акцент физических нагрузок должен быть на физической подготовленности, а не на расходовании калорий (разрыв шаблона «прием пищи–активность», тренажеры без показателей);
- акцент на физической подготовленности должен согласовываться с восстановлением позитивного отношения пациента к своей массе тела.

В конечном итоге необходимо добиться восстановления у пациента ощущения самоконтроля и возможности получать удовольствие от физической активности в противовес мазохистическому самокритичному следованию ей.

Фармакотерапия

Использование медикаментозной терапии у подростков, страдающих НБ, имеет достаточно ограниченное значение. Связано это, прежде всего, с неболь-

шим количеством РКИ по использованию психотропной терапии в целом у данной возрастной когорты и практически полным отсутствием исследований использования фармакотерапии при НБ у подростков. По имеющимся данным, опубликованным в обзорной статье за 2019 год, существует всего несколько зарубежных исследований, которые можно отнести к категории описания клинических случаев. Эти данные представлены ниже.

Антидепрессанты

СИОЗС показали наибольшую перспективность в использовании у детей и подростков с НБ, хотя доказательства являются достаточно скудными. В одном открытом исследовании флуоксетина при НБ у 10 подростков в возрасте от 12 до 18 лет сообщалось о 8-недельной титрационной дозе флуоксетина (максимум 60 мг в день) наряду с поддерживающей психотерапией. Частота эпизодов переедания значительно уменьшилась в среднем с 4,1 до 0 эпизодов в неделю, а еженедельные чистки снизились с 6,4 до 0,4 эпизода. Состояние 39% пациентов было определено как улучшение или значительное улучшение. Никаких существенных побочных эффектов отмечено не было. Сохраняли ли пациенты эти преимущества в течение длительного времени, неизвестно.

Другие психотропные препараты

В одном случае описывалось применение вальпроевой кислоты по 200 мг два раза в день после появления мании, которая, как считается, была связана с применением флуоксетина у девочки-подростка с НБ. В этом отчете настроение стабилизировалось, переедания и очищения исчезли после прекращения приема флуоксетина и начала применения вальпроатов. Наконец, в одной статье описано использование стимуляторов для лечения НБ с сопутствующим диагнозом СДВГ. В 2 случаях у подростков с сопутствующим СДВГ, получавших декстроамфетамин от 5 до 10 мг 3 раза в день, отмечалась значительная редукция патологических симптомов, включая улучшение концентрации и отсутствие эпизодов переедания или очищений.

Несмотря на скудные клинические данные, полученные у подростков, существует значительное количество РКИ, показавших эффективность использования ряда психотропных препаратов у взрослых при лечении НБ. К основным желаемым клиническим эффектам от лекарственной терапии в данном случае относятся: уменьшение частоты перееданий, редукция очистительных процедур и влияние на сопутствующие симптомы (депрессивные, тревожные, обсессивно-компульсивные). К долгосрочным целям терапии можно отнести: нормализацию пищевого рациона, поддержание реалистичного желаемого веса, изменение отношения к форме тела, страхам и убеждениям, связанным с едой и питанием.

Ниже представлены данные по препаратам (используемым в РФ), показавшим максимальную эффективность при НБ, по данным РКИ с использованием плацебо у взрослых (табл. 5).

Таблица 5

Эффективность фармакотерапии при НБ по данным РКИ с использованием плацебо у взрослых

Действующее вещество	Максимальная доза в исследованиях (мг/сут)	Эффекты	
		Переедания	Очист. процедуры
Амитриптилин	150	+++	+++
Имипрамин	300	+++	+++
Флуоксетин	60	+++	+++
Флувоксамин	300	++	++
Тразодон	400	+++	+++
Топирамат	400	+++	+++
Налтрексон	200	++	++
Ондансетрон	24	+++	+++

Использование этих препаратов у подростков с точки зрения ряда специалистов может быть обосновано в ситуации, когда предполагаемая польза превышает возможный риск. При этом обязательным в данном случае является подбор терапии в стационарных условиях с постоянным мониторингом физического состояния подростка, суицидального риска или нарушений в аффективной сфере (прежде всего при использовании СИОЗС). Однако, с нашей точки зрения, подобная тактика имеет смысл только при неэффективности психотерапевтических интервенций.

Рекомендуется придерживаться следующего алгоритма терапии НБ у подростков (см. Приложение), который позволяет учитывать тяжесть заболевания, ответ на терапию, возможность амбулаторного и необходимость стационарного лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Как только завершается курс терапии, подросток опробует новые способы совладания со своими негативными переживаниями. Чем взрослее он становится, тем с большим количеством трудностей и новых препятствий он столкнется. И на этом пути могут быть срывы и возврат к привычным стереотипным формам реакций. Как показывает наша практика, доверительные отношения со специалистом и уверенность, что к нему можно обратиться в сложной ситуации, поддержка семьи и благожелательный социальный контекст являются одними из важнейших факторов, чтобы этого не произошло.

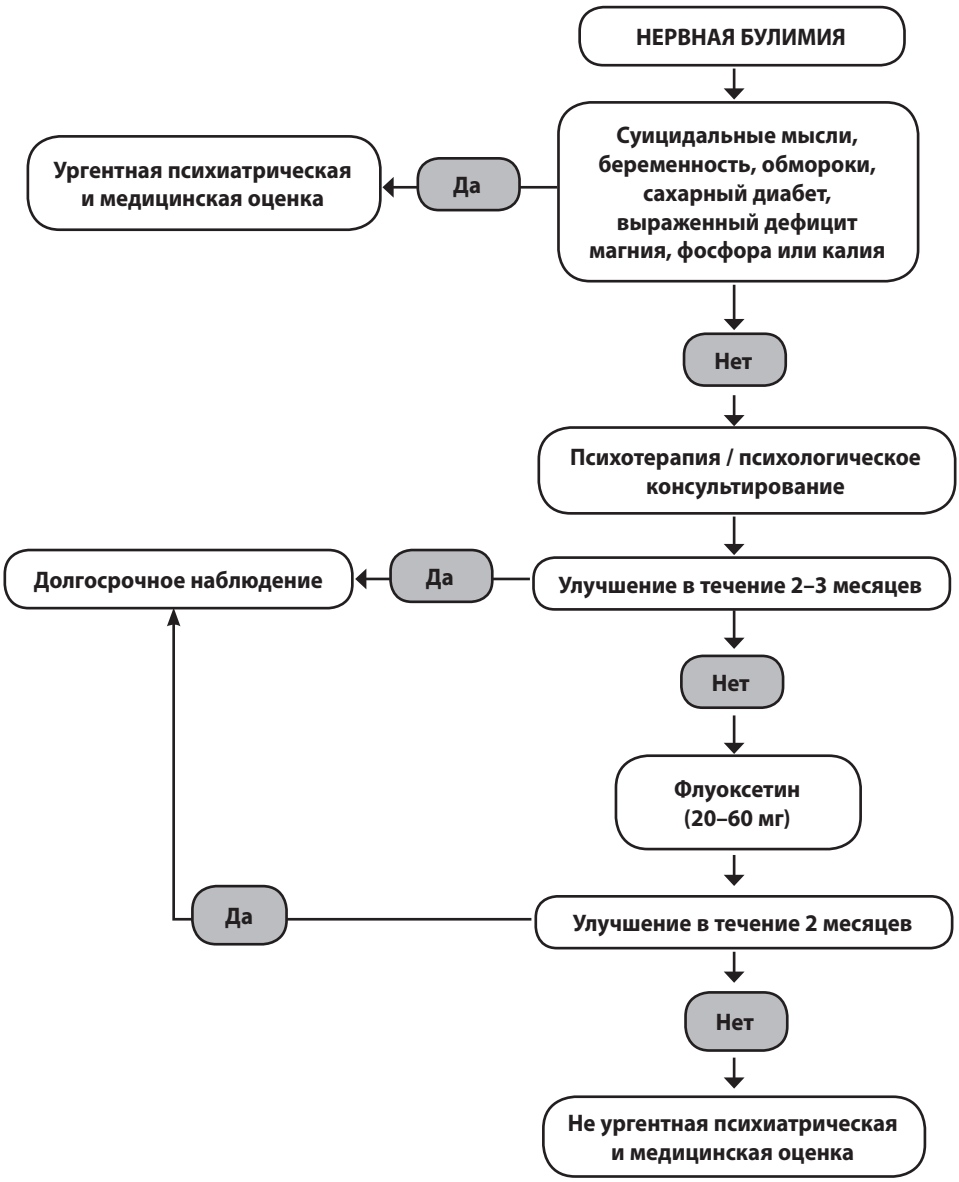
Дефицит обученных кадров и сложности в организации помощи подросткам в рамках коррекции нарушений пищевого поведения в настоящее время являют-

ся всего лишь еще одной причиной совершенствовать наши знания и умения. Формат оказания телемедицинских консультаций, развивающийся в нашей практике, позволяет обмениваться опытом со специалистами из других регионов, что очень важно для получения адресной помощи пациентам с тяжелыми РПП на местах проживания. Мы очень надеемся, что развитие интерактивных площадок и новых образовательных систем позволит в значительной степени улучшить оказание помощи подросткам с нарушениями пищевого поведения в нашей стране.

Список обозначений и сокращений

АД — артериальное давление
АЛТ — аланинаминотрансфераза
АСТ — аспартатаминотрансфераза
ВИЧ — вирус иммунодефицита человека
ИМТ — индекс массы тела
ККАЛ — килокалории
КП — компульсивное переедание
КПТ — когнитивно-поведенческая терапия
НБ — нервная булимия
НА — нервная анорексия
РКИ — рандомизированные клинические исследования
РПП — расстройства пищевого поведения
СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина
ЧСС — частота сердечных сокращений
ЭКГ — электрокардиография

ПРИЛОЖЕНИЕ



Алгоритм лечения нервной булимии у подростков

ТЕЛЕСНАЯ ДИСМОРФИЯ: КЛИНИКА, ДИАГНОСТИКА, ТЕРАПИЯ

А. А. Пичиков, Ю. В. Попов

ВВЕДЕНИЕ

Телесная дисморфия (ТД) является относительно распространенным и приводящим к инвалидности психическим расстройством, характеризующимся чрезмерной и постоянной озабоченностью воспринимаемыми дефектами или недостатками в своем внешнем виде, которые незаметны для других, и связанным с повторяющимся поведением и навязчивыми сомнениями. Расстройство обычно начинается в подростковом возрасте, но часто остается незамеченным и не диагностируется врачами. При отсутствии лечения ТД обычно прогрессирует и вызывает выраженные функциональные нарушения во многих областях.

Среди взрослых ТД приводит к высоким показателям профессиональных нарушений, безработицы, социальной дисфункции и социальной изоляции. Аналогичным образом, ТД у молодежи ассоциируется с серьезными функциональными нарушениями, включая снижение успеваемости, социальную абстиненцию и отчисление из школы.

Несмотря на серьезность расстройства, ТД до настоящего времени уделялось мало эмпирического внимания по сравнению с сопутствующими заболеваниями, такими как ОКР. Однако в последние годы возросшие усилия были направлены на понимание феноменологии, этиологии и лечения расстройства. В этих методических рекомендациях, предназначенных широкому кругу специалистов, будут рассмотрены необходимые для практического использования современные данные по верификации, дифференциальной диагностике, лечению и профилактике данного заболевания.

История термина

В литературе приводятся разные определения ТД. Предложивший термин дисморфофобия E. Morselli описал больного, страдавшего от неприятных ощущений в области рубца на носу и высказывавшего навязчивые мысли о том, что его нос имеет шаровидную форму и поэтому привлекает внимание окружающих. E. Kraepelin относил дисморфофобию к навязчивым неврозам. В. П. Осипов считал ее «мучительной мыслью, стыдом своего тела». Во второй половине XX в. появляется описание паранойяльной бредовой формы дисморфофобии под названием дисморфомания. Длительное время в психиатрической литературе ориентировались именно на эти определения, которые приводятся ниже полностью.

- **Дисморфофобия** (Morselli E., 1886; δισ — нарушение, расстройство, μορφή — вид, наружность, φόβος — страх) — психическое расстройство, при котором человек чрезмерно обеспокоен и занят незначительным дефектом или особенностью своего тела.

- **Дисморфомания** (Schneider C., 1931; μανια — страстное влечение) — патологическая убежденность в необходимости хирургической коррекции какой-либо части тела или органа с активным стремлением к исправлению мнимого дефекта.

По итогу, эти определения отражали наличие у человека озабоченности воображаемым или преувеличиваемым дефектом тела. Но описывали эту озабоченность по-разному, либо как страх, либо как навязчивое стремление к коррекции. При всем спектре эмоциональных переживаний, имеющихся у людей с подобными симптомами, безусловно, термин «страх» не отражает самой сути расстройства. А понятие «мания», в свою очередь, не может в полной мере описать степень желаемости коррекции недостатка, которая косвенно связана с уровнем критики к имеющимся переживаниям (хорошая. плохая, отсутствующая).

В современной литературе в основном описываются «телесное дисморфическое расстройство», согласно классификации DSM-V (body dysmorphic disorder, BDD), и «телесная дисморфия», термин, который и используется в настоящих методических рекомендациях.

Распространенность

В недавнем систематическом обзоре распространенность ТД была оценена в 1,9% в выборочных группах взрослых и 5,8–7,4% в психиатрических учреждениях, что подчеркивает необходимость в бдительности врачей любой специальности на предмет выявления подобных нарушений. Для подростков были найдены сопоставимые показатели с оценками распространенности в пределах 1,7–2,2% в общих когортах молодых людей и 6,7–14,3% в психиатрических стационарах.

Показатель распространенности ТД среди взрослого населения США составляет 2,4% (2,5% у женщин и 2,2% у мужчин). В Германии распространенность составляет приблизительно 1,7–1,8%, при этом гендерное распределение аналогично распределению в Соединенных Штатах. По данным этих исследований распространенность ТД составляет 9–15% среди пациентов дерматологов, 7–8% среди пациентов косметических хирургов в США (3–16% в других странах), 8% среди пациентов ортодонта и 10% среди пациентов, получающих помощь в области челюстно-лицевой хирургии.

Возрастные особенности

ТД имеет начало в подростковом возрасте с наиболее частым вариантом манифестации субклинических форм уже в 12–13 лет. У 2/3 людей расстройство начинается в возрасте до 18 лет. Субклинические нарушения, как правило, постепенно усиливаются и формируется клинически очерченная ТД, хотя некоторые люди описывают внезапное начало заболевания. ТД носит хронический характер, хотя улучшение возможно при получении адекватного лечения. Лица с началом расстройства в возрасте до 18 лет более склонны к суицидальному поведению, имеют больше сопутствующих заболеваний и имеют постепенное (а не острое)

начало расстройства, чем люди с манифестацией заболевания во взрослом периоде. Хотя в целом клинические особенности ТД в значительной степени похожи у подростков и взрослых. Заболевание также встречается и у пожилых людей, но достаточно мало известно об особенностях ТД в этой возрастной группе. На сегодняшний день ни в одном исследовании не изучалась распространенность ТД в возрасте до 12 лет, поэтому остается неясным, насколько часто данное расстройство встречается в детском возрасте.

Гендерные различия

Что касается гендерных различий в распространенности, результаты являются противоречивыми, причем некоторые исследования показали, что ТД чаще встречается у женщин, а другие указывают на эквивалентную распространенность среди обоих полов. Существуют предположения, что субклинические симптомы ТД чаще встречаются у женщин, но что распространенность диагностируемого расстройства эквивалентна у обоих полов. Женщины и мужчины, по-видимому, имеют больше сходств, чем различий с точки зрения большинства клинических особенностей — например, неприязни к определенным участкам тела, типам повторяющегося поведения, тяжести симптомов, суицидальности, сопутствующей патологии, развитию болезни и получению косметических процедур при ТД. Тем не менее мужчины с большей вероятностью будут озабочены своими гениталиями и истонченными волосами, тогда как женщины с большей вероятностью будут озабочены бедрами, грудью, ногами и излишними волосами на теле. Также женщины чаще имеют коморбидное расстройство пищевого поведения, а мышечная дисморфия встречается почти исключительно у мужчин. Таким образом, врачам следует учитывать потенциальные различия в клинической картине ТД у мужчин и женщин.

Факторы риска

Модель стресс-диатеза предполагает, что расстройство является результатом взаимодействия между биологическими предрасполагающими факторами и факторами окружающей среды.

1. Генетика. Распространенность ТД повышена у родственников первой линии родства, имеющих обсессивно-компульсивное расстройство. Результаты исследований близнецов указывают на то, что генетические факторы составляют примерно 42–44% дисперсии симптомов, подобных ТД, а остальная разница объясняется воздействиями окружающей среды.

2. Окружающая среда. ТД связана с высоким уровнем пренебрежения к ребенку, жестоким обращением, насмешками со стороны сверстников и виктимизацией. Исследования показали, что взрослые с ТД сообщают о высоком уровне жестокого обращения в детстве (до 79% пациентов). Несколько недавних исследований показали связь между комментариями о внешности и ситуациями, когда ребенка дразнили из-за внешнего вида, и симптомами ТД, особенно когда дразнили представители противоположного пола. Хотя дальнейшие исследования

явно необходимы, понимание роли факторов риска окружающей среды может иметь важные последствия для профилактики и раннего вмешательства при ТД.

3. Культура. ТД выявляется во всех странах и во всех этносах. Похоже, что расстройство может иметь больше сходств, чем различий между расами и культурами, но культурные ценности и предпочтения могут в некоторой степени влиять на содержание симптомов. Taijin kyofusho, включенный в традиционную японскую диагностическую систему, имеет подтип, похожий на ТД под названием shubo-kyofu («фобия деформированного тела»).

Диагностические критерии

В DSM-V ТД отнесена к рубрике обсессивно-компульсивных расстройств. В текущем издании МКБ-10 ТД не является независимой диагностической категорией, а вместо этого указана как термин включения при ипохондрическом расстройстве в рубрике «соматоформные расстройства». Примечательно, что симптомы ТД также упоминаются в нескольких других диагностических категориях (например, бредовое расстройство, шизотипическое расстройство и другие хронические бредовые расстройства), что, с нашей точки зрения, может привести к диагностической путанице и неправильному лечению. Основным критерием в МКБ-10 для определения ТД в рубрику «соматоформных» или «бредовых» расстройств является оценка мыслей человека, касающихся своей внешности, как не бредовых или бредовых. Во втором случае ТД относят к категории «другие хронические бредовые расстройства».

Диагностические критерии ТД в соответствии с МКБ-10

Ипохондрическое расстройство (F45.2)

Важнейшей чертой является устойчивая озабоченность пациента возможностью иметь у себя тяжелое, прогрессирующее заболевание или несколько заболеваний. Пациент предъявляет устойчивые соматические жалобы или проявляет устойчивое беспокойство по поводу их возникновения. Нормальные, обычные ощущения и признаки часто воспринимаются больным как ненормальные, беспокоящие; он сосредоточивает свое внимание обычно только на одном-двух органах или системах организма. Часто присутствуют выраженная депрессия и тревога, что может объяснить дополнительные диагнозы.

Включается: небредовая дисморфофобия

Другие хронические бредовые расстройства (F22.8)

Расстройства, при которых одна или несколько картин бреда сопровождаются устойчивыми галлюцинаторными голосами или шизофреническими симптомами, которые не укладываются в диагноз шизофрении.

Включается: бредовая дисморфофобия

Основным достижением в области диагностики ТД в последние годы стала реклассификация расстройства в диагностических руководствах, а также уточне-

ние ее критериев. Во-первых, в свете феноменологического совпадения и высокого уровня сопутствующей патологии между ТД и ОКР дисморфия была классифицирована в рамках новой главы «Обсессивно-компульсивные и связанные расстройства» наряду с ОКР, расстройством накопления, трихотилломанией и расстройством экскориации.

Во-вторых, был включен новый диагностический критерий, определяющий повторяющееся поведение или мысли о «дефекте» как ключевую особенность расстройства. Этот критерий увеличил специфичность диагноза, потенциально помогая дифференцировать ТД от других расстройств, таких как социальное тревожное расстройство и депрессия.

В-третьих, были включены два спецификатора для идентификации значимых подгрупп ТД. Спецификатор понимания позволяет клиницистам выявлять пациентов с бредовыми убеждениями о «дефекте», не выставляя отдельного диагноза бредового расстройства, которое может привести к неправильному лечению антипсихотическими препаратами. Спецификатор мышечной дисморфии описывает пациентов с ТД, которые озабочены идеей, что их телосложение является слишком маленьким или недостаточно мускулистым. Этот спецификатор имеет потенциальную клиническую полезность, поскольку было обнаружено, что мышечная дисморфия, которая чаще встречается у мужчин, связана с ухудшением качества жизни, более высокими показателями самоубийств и более высокими показателями злоупотребления психоактивными веществами, включая злоупотребление анаболическими стероидами.

Диагностические критерии ТД в соответствии с DSM-V

Шифр 300.7 (Body Dysmorphic Disorder)

A. Озабоченность одним или несколькими видимыми дефектами или недостатками внешности, которые на самом деле отсутствуют или кажутся незначительными для других.

B. В связи с фиксацией внимания на проблемах с внешностью формируется повторяющееся поведение: рассматривание себя в зеркале, чрезмерный уход за кожей, экскориации (расчесывание и ковыряние кожи), просьба к другим подтвердить наличие дефекта, сравнение своей внешности с внешностью других.

C. Озабоченность вызывает клинически значимые расстройства или нарушения в социальной, профессиональной или других важных сферах деятельности.

D. Озабоченность внешностью не объясняется лучше проблемами с жировой массой тела или весом человека, симптомы которых соответствуют диагностическим критериям расстройства пищевого поведения.

Необходимо указать наличие **мышечной дисморфии**, в случае ее идентификации. Человек с мышечной дисморфией озабочен идеей, что его тело слишком маленькое или недостаточно мускулистое. Эта рубрика используется, даже если человек озабочен другими областями тела, что часто имеет место.

Необходимо указать степень понимания адекватности убеждений в отношении ТД (например, «я выгляжу уродливым» или «я выгляжу деформированным»):

- **хорошее понимание:** индивид признает, что убеждения в отношении ТД определенно или, вероятно, не соответствуют действительности, или что они могут быть или не быть правдой;
- **плохое понимание:** индивид думает, что убеждения о ТД, вероятно, верны;
- **отсутствие понимания / бредовые убеждения:** индивид полностью уверен в том, что убеждения о ТД являются истинными, точными и не искаженными.

Лица с ТД озабочены одним или несколькими ощущаемыми дефектами или недостатками своего внешнего вида, которые, по их мнению, выглядят уродливыми, непривлекательными, ненормальными или деформированными. Воспринимаемые недостатки могут вообще отсутствовать или кажутся незначительными для других людей. Восприятие проблемы варьирует от понимания человеком, что он выглядит непривлекательно или неправильно, до представлений о том, что он является отвратительным или даже монстром. Также осознание убеждений относительно «дефектов» тела у пациентов с ТД может меняться от адекватного («возможно, это не правда») до бредового (отсутствие сомнений в истинности проблемы). В среднем, понимание плохое; одна треть или более людей с ТД полностью уверены в правильности своего мнения. Люди с бредовым вариантом ТД имеют более высокий риск суицидального поведения и социальной дисфункции, но это, по-видимому, объясняется более тяжелыми симптомами расстройства.

Озабоченность может быть сосредоточена на одной или нескольких областях тела, чаще всего на коже (например, угревая сыпь, шрамы, морщины, бледность), на волосах (например, истонченные волосы или чрезмерное оволосение на теле или лице) или на носу (например, размер или форма). Однако любая область тела может быть предметом беспокойства (например, глаза, зубы, живот, грудь, ноги, размер или форма лица, губы, подбородок, брови, гениталии). Некоторые люди обеспокоены асимметрией частей тела. Озабоченность является навязчивой, нежелательной, отнимает много времени (в среднем 3–8 часов в день), и, как правило, ее трудно уменьшить или контролировать.

Чрезмерные повторяющиеся действия или навязчивые сомнения (например, сравнение себя с другими) связаны с озабоченностью своим дефектом. Человек не способен сопротивляться этим мыслям и действиям, которые не доставляют удовольствия и могут усиливать беспокойство и дисфорию. Как правило, они отнимают много времени и им трудно противостоять или контролировать их.

К мыслям и действиям, связанным с ТД, относятся:

- постоянное сравнение своей внешности с внешностью других;
- неоднократная проверка обнаруженных дефектов в зеркалах или других отражающих поверхностях или их непосредственное исследование;
- чрезмерный уход (например, расчесывание, укладка, бритье, выщипывание волос);
- маскировка (например, многократное нанесение макияжа или сокрытие «дефектных» областей такими вещами, как шляпа, одежда, макияж или волосы);

- поиск подтверждения в том, как выглядят имеющиеся недостатки, также и при расспросе окружающих;
- постоянное желание дотронуться до нелюбимой области тела, чтобы проверить истинность ее «дефекта»;
- чрезмерная физическая нагрузка или поднятие тяжестей (для телесной дисморфии);
- поиск коррекции «дефектов» при помощи косметических процедур.

Некоторые люди чрезмерно загорают, чтобы затемнить «бледную» кожу или уменьшить видимые прыщи, неоднократно меняют свою одежду, чтобы скрыть обнаруженные дефекты, или постоянно покупают все новые и новые косметические средства. Экскориации, имеющие целью улучшить воспринимаемые дефекты кожи, являются распространенным явлением и могут привести к значительным повреждениям кожных покровов, инфекциям или разрыву кровеносных сосудов.

Мышечная дисморфия (muscle dysmorphia, bigorexia, megarexia) — форма ТД, возникающая почти исключительно у мужчин. Она связана с озабоченностью идеей, что тело является слишком маленьким, недостаточно стройным или мускулистым. Люди с этой формой расстройства на самом деле имеют нормальное или даже очень мускулистое телосложение. Они также могут быть озабочены и другими участками тела, такими как кожа или волосы. Большинство лиц, страдающих мышечной дисморфией чрезмерно используют диеты, физические упражнения и/или поднятие тяжестей, что иногда вызывает телесные повреждения. Некоторые используют потенциально опасные анаболические стероиды и другие вещества, чтобы сделать свое тело больше и мускулистее.

Почти все люди с ТД страдают нарушением психосоциального функционирования из-за проблем с внешностью. Нарушение может варьировать от умеренного (например, избегание некоторых социальных ситуаций) до экстремального (например, никуда не выходить из дома). В среднем психосоциальное функционирование и качество жизни заметно ухудшаются. Более тяжелые симптомы ТД связаны с ухудшением функционирования и качества жизни. Большинство людей испытывают ухудшение в своей работе, учебе или ролевом функционировании (например, в качестве родителя или опекуна), которое часто бывает значительным (например, плохо выполняют свою работу, пропускают школу или работу, не работают). Около 20% молодых людей с ТД бросают школу в основном из-за симптомов заболевания. Нарушение функционирования в социальной деятельности, отношениях, близости, включая избегание, является распространенным явлением. Люди могут быть привязаны к дому из-за симптомов ТД, иногда в течение многих лет.

Дифференциальная диагностика

Расстройства пищевого поведения. У пациента с расстройством пищевого поведения беспокойство о том, что он является толстым, считают симптомом

самого расстройства, а не признаком ТД. Тем не менее, проблемы с весом могут возникнуть и при ТД. Расстройства пищевого поведения и ТД могут быть сопутствующими, и в этом случае оба должны быть диагностированы.

Другие обсессивно-компульсивные расстройства. Озабоченность и повторяющееся поведение при ТД отличаются от навязчивых идей и действий при ОКР тем, что они фокусируются только на внешности в первом случае. Ритуалы груминга при ОКР могут быть связаны со страхом загрязнения или «правильными» побуждениями. Когда расчесывание кожи предназначено для улучшения внешнего вида воспринимаемых дефектов кожи, диагностируется ТД, а не расстройство экскориации (Excoriation (Skin-Picking) Disorder в DSM-V, 698.4; искусственный [артифициальный] дерматит в МКБ-10, L98.1)**.** Когда удаление волос предназначено для улучшения дефектов внешнего вида волос на лице или теле, диагностируется ТД, а не трихотилломания.

Ипохондрическое расстройство. Несмотря на то, что в МКБ-10 ТД относится к категории «ипохондрических расстройств», лица с ТД не озабочены наличием или приобретением серьезного заболевания и не имеют значимо высоких уровней соматизации.

Депрессивные расстройства. Выраженная озабоченность внешним видом и чрезмерное повторяющееся поведение при ТД отличает ее от депрессивных расстройств. Тем не менее серьезные депрессивные симптомы нередко встречаются у людей с ТД и часто оказываются вторичными по отношению к дистрессу и нарушениям, вызванным искаженным восприятием. ТД может быть диагностирована у людей, страдающих депрессией, если для нее соблюдены диагностические критерии. Помимо этого, при депрессии может наблюдаться отношение к себе как к безобразному или уродливому человеку в связи с всепроникающей низкой самооценкой или идеями самоуничижения.

Тревожные расстройства. Социальная тревога и избегание часто встречаются при ТД. Однако, в отличие от социального тревожного расстройства, агорафобии и избегающего расстройства личности, ТД включает выраженную озабоченность, связанную с внешностью, которая может быть бредовой, а социальная тревожность и избегание обусловлены опасениями по поводу недостатков внешности и страхом, что другие люди будут считать этих людей безобразными, высмеивать или отвергать их из-за физического уродства. В отличие от генерализованного тревожного расстройства, тревога и беспокойство при ТД фокусируются на воспринимаемых недостатках внешнего вида.

Психотические расстройства. Многие люди с ТД имеют бредовые представления о внешнем виде (то есть полное убеждение в том, что их взгляд на собственные дефекты является точным), которые диагностируются как ТД с бредовыми убеждениями, а не как бредовое расстройство. В отличие от расстройств шизофренического спектра, ТД включает в себя выраженную озабоченность внешним видом и связанное с ним повторяющееся поведение, но при этом дезорганизованное поведение и другие психотические симптомы отсутствуют.

Другие расстройства и синдромы. ТД не следует диагностировать, если озабоченность ограничена дискомфортом или желанием избавиться от своих первичных и/или вторичных половых признаков у индивидуума с гендерной дисфорией или если озабоченность сосредоточена на убеждении, что человек испускает неприятный запах тела.

Синдром нарушения целостности восприятия собственного тела (body integrity identity disorder) является психическим нарушением, при котором человек с детства испытывает чувство, что определенная часть тела ему не принадлежит, и хочет избавиться от нее. Расстройство включает в себя желание ампутировать конечность, чтобы исправить несоответствие между чувством идентичности тела человека и его фактической анатомией. Тем не менее, проблема не сосредоточена на внешнем виде конечности, как это было бы при ТД.

Существует также культурно-обусловленный синдром под названием Коро, который обычно возникает у жителей Юго-Восточной Азии и носит характер массовой эпидемии. Он связан со страхом, что пенис (половые губы, соски или груди у женщин) сжимаются, уменьшаются или исчезают в брюшной полости, что часто сопровождается убеждением в скором смертельном исходе. Коро отличается от ТД по нескольким причинам, включая сосредоточение внимания на смерти, а не на озабоченности ощущаемым уродством.

Коморбидность. Наиболее распространенными коморбидными нарушениями являются депрессивные расстройства, которые обычно начинаются после возникновения ТД. Помимо этого часто встречаются социальное тревожное и обсессивно-компульсивное расстройства.

Методы оценки

Несмотря на достаточную распространенность и социальные последствия, ТД часто остается не диагностированной. Это может частично отражать нежелание пациентов с ТД обращаться за поддержкой к специалистам в области психического здоровья из-за стыда и смущения по поводу симптомов, анозогнозии или стремления к лечению, направленному на коррекцию косметических недостатков. Однако даже когда пациенты обращаются к психиатру или психологу по поводу сопутствующих проблем (например, депрессии), они вряд ли сразу же сообщают о проблемах со своей внешностью. Таким образом, клиницисту необходимо целенаправленно выявлять симптомы ТД во время сбора анамнеза. Отсутствие самопроизвольного раскрытия симптомов в сочетании с ограниченной осведомленностью специалистов о ТД может привести к ошибочному диагнозу, при этом симптомы дисморфии неправильно классифицируются как другие сопутствующие заболевания, такие как депрессия и социальное тревожное расстройство. Кроме того, при оценке состояния подростка могут возникнуть трудности с дифференцированием симптомов легкой формы ТД от проблем с нормальным внешним видом. Несмотря на это, точная диагностика ТД в условиях первичной и специализированной медицинской помощи может быть в значительной степени облегчена

использованием коротких скрининговых инструментов. В зарубежной практике используется значительное количество методик для выявления телесной дисморфии, в том числе для отдельных групп пациентов (хирургических, дерматологических и т. д.): Yale — Brown Obsessive Compulsive Scale modified for BDD (YBOCS — BDD); Body Dysmorphic Disorder Questionnaire (BDDQ); Body Dysmorphic Disorder Questionnaire — Dermatology Version (BDDQ-DV); Body Dysmorphic Disorder Examination — Self-Report (BDDE-SR); Body Dysmorphic Symptoms Scale (BDSS); Dysmorphic Concern Questionnaire (DCQ); Cosmetic Procedure Screening Questionnaire (COPS); Body Image Concern Inventory (BICI) и др.

Американская ассоциация тревоги и депрессии предоставляет следующую анкету для ТД, которая может быть использована в качестве структурированного четырехпрофильного скрининга в клинической практике:

1. Вы очень обеспокоены внешним видом какой-либо части вашего тела, которую вы считаете особенно непривлекательной?

Если да:

- размышления об этом поглощают ваше внимание?
- вы думаете об этой проблеме очень много и хотели бы беспокоиться об этом меньше?

2. Сколько времени вы тратите на размышления о своих недостатках в день в среднем?

3. Является ли главной заботой касательно вашей внешности, то, что вы недостаточно худы или что вы можете слишком растолстеть?

4. Какое влияние ваша озабоченность внешностью оказала на вашу жизнь?

- ваши дефекты часто причиняют вам много страданий, мучений или эмоциональной боли?
- ваши дефекты часто значительно мешают вашей социальной жизни?
- ваши дефекты часто значительно мешают вашему обучению в школе или институте, вашей работе или вашей способности функционировать в какой-либо определенной роли (например, как домохозяйки)?
- есть ли ситуации, которых вы избегаете из-за ваших недостатков?

Пациенты вероятно имеют ТД, если они дают следующие ответы: «да» для обеих частей вопроса 1, отмечают более 1 часа в день для вопроса 2 и отвечают «да» на вопрос 4. Ответ «да» на вопрос 3 может предполагать диагноз ТД, но также следует осуществить дальнейший расспрос и на предмет наличия расстройства пищевого поведения. В ситуации значительной загруженности клинициста, задавая всего лишь первый вопрос и получая от респондента ответ «да» для обеих его частей, можно выявить, какие пациенты требуют дополнительного опроса. Поскольку ТД не всегда представляется явным расстройством, при котором пациенты стремятся скрыть свое состояние, врачи должны задавать конкретные вопросы или нарушение, вероятнее всего, не будет диагностировано.

Одним из наиболее простых и понятных самоопросников является Body Dysmorphic Disorder Questionnaire (BDDQ), который также можно использовать как скрининговый метод оценки (см. Приложение).

Оценка суицидального риска. Показатели суицидальных мыслей и суицидальных попыток высоки как у взрослых, так и у детей/подростков с ТД. Кроме того, риск завершенных самоубийства является очень высоким у подростков. Значительная часть людей приписывают суицидальные мысли или попытки самоубийства в первую очередь проблемам со своей внешностью. У людей с ТД есть много факторов риска завершенного суицида, таких как высокий уровень суицидальных мыслей, ранее совершенных попыток самоубийства и высокий уровень сопутствующего крупного депрессивного расстройства. ТД ассоциируется с поразительно высоким уровнем самоубийств. Частота сообщений о суицидальных идеях колеблется от 17 до 77%, в то время как частота попыток самоубийства колеблется от 3 до 63%. Считается, что во всем мире в среднем 0,3% пациентов с ТД ежегодно умирают от суицида, 25% пациентов совершают попытку суицида, 80% переживают суицидальные мысли в течение всей жизни, а 58% в течение года. Стандартизованный коэффициент смертности у пациентов с ТД в 45 раз выше, чем в общей популяции, и больше, чем при других психических расстройствах (РПП, большое депрессивное расстройство, БАР — 23, 20 и 15 соответственно). В связи с этим обязательным элементом работы с такими пациентами является оценка суицидального риска, которую желательно проводить с помощью полуструктурированного интервью. Наиболее качественным диагностическим инструментом, с нашей точки зрения, является **Колумбийская шкала оценки тяжести суицида (C-SSRS).** Шкала состоит из четырех модулей: суицидальные идеи; интенсивность суицидальных идей; суицидальное поведение; реальная/потенциальная опасность суицидальных попыток. Прежде всего, она позволяет оценить степень суицидального риска у пациента с ТД за счет анализа основных факторов риска, перечисленных выше.

Клиническое интервью

Многие люди с ТД полагают, что другие люди обращают на них особое внимание или высмеивают их из-за того, как они выглядят. ТД связана с высоким уровнем тревоги, социальной тревожностью, социальным избеганием, подавленным настроением, невротизмом и перфекционизмом, а также низким уровнем экстраверсии и низкой самооценкой. Многим людям стыдно за свою внешность и чрезмерное внимание к тому, как они выглядят, и они не хотят раскрывать свои проблемы другим. В связи с этим очень важным является стиль беседы, который выбирает специалист в работе с таким пациентом. При этом в большинстве ситуаций это будет специалист первичного звена или пластический хирург, дерматолог, косметолог, но никак не психиатр.

Многие пациенты с ТД получают косметическое лечение, чтобы попытаться улучшить их воспринимаемые дефекты. Дерматологическое лечение и хирургическое вмешательство являются наиболее распространенными, но может быть получен и любой другой тип (например, стоматологический). Пациенты с ТД, как правило, плохо реагирует на такое лечение и иногда симптоматика может

ухудшиться. Некоторые люди предпринимают юридические действия или применяют насилие по отношению к врачу, потому что они недовольны косметическим результатом. Этот факт, в свою очередь, должен убедить врача быть более осторожным в работе с потенциально конфликтогенным пациентом, несмотря на возможную коммерческую выгоду, и выбрать тактику по перенаправлению его к профильному специалисту. Вероятнее всего, такой пациент так и не обратится к врачу-психиатру, особенно если направление будет безадресным, а разъяснений о сути проблемы от врача так и не последует. В зарубежной практике отмечается увеличение назначения психотропных препаратов пациентам с ТД со стороны врачей не психиатров, однако, как нам кажется, в таком случае этот специалист должен уметь грамотно оценивать суицидальный риск, выраженность психопатологии, и в любом случае перенаправлять пациента к психотерапевту.

Ниже представлена информация, которая поможет врачу сформировать конструктивный контакт с пациентом, страдающим ТД, и возможно способствовать получению им специализированной симптом-центрированной помощи.

Как вести себя с пациентом, страдающим ТД:

1. Сочувствуйте пациенту.
2. Действуйте беспристрастно.
3. Не комментируйте субъективный дефект.
4. Не предлагайте косметические процедуры.
5. Уточните наличие депрессии, тревоги, суицидальных мыслей.
6. Предоставьте пациенту информацию о расстройстве.
7. Направьте пациента к соответствующему эксперту в области психического здоровья.
8. Будьте готовы к тому, что пациент не обратится к психиатру.

При настоятельных попытках добиться от врача хирургического или косметологического лечения возможен отказ от предоставления медицинской услуги согласно п. 3 ст. 70 ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в РФ».

Такие высказывания, как «я понимаю, что вы испытываете сильное беспокойство» или «я думаю, что у вас есть способ почувствовать себя лучше», могут быть полезными, но также и не признают наличие дефекта внешности. Общайтесь с пациентом спокойно и без осуждения. В этом случае необходимо выбирать не директивный или конфронтационный стиль ведения беседы, а клиент-центрированный.

Не сравнивайте пациентов, страдающих ТД, с другими людьми с точки зрения внешнего вида или функционирования, так как это может заставить их чувствовать себя еще хуже. Не спорьте с пациентами о том, как они выглядят, и не пытайтесь отговорить их от ошибочных суждений. Такие комментарии, как «ты хорошо выглядишь», «это совсем незаметно» и «не так уж плохо», не работают. Хотя некоторые люди, обладающие достаточной степенью проницательности, могут

извлечь выгоду из случайного напоминания о том, что их мнение неверно из-за психического расстройства, большинство не будут верить вашим комментариям и, возможно, будут агрессивно реагировать на попытку определить их как психически нездоровых.

Даже если ваше мнение о незначимости «дефекта» временно улучшит симптомы, это непродолжительное облегчение сменится вскоре новыми попытками пациента обрести уверенность в наличии проблемы. Поэтому основная цель — не комментировать внешний вид.

Не предлагайте косметические процедуры. Если вы уже предоставляли ранее лечение, будьте готовы остановиться и избегать оборонительных действий. Если у вас возникло подозрение на наличие ТД у пациента, постарайтесь избегать всех инвазивных процедур. Однако может оказаться приемлемым предоставить минимально инвазивную процедуру, которая является относительно недорогой, и переоценить последующее лечение.

Несмотря на то, что подавляющее большинство лиц с ТД должно быть исключено из сферы хирургических вмешательств, некоторые авторы описывают подгруппу пациентов с «комплексом Терсита» (Терсит — горбатый, лысый, косой и болтливый воин, участвовавший в Троянской войне со стороны ахейцев), которые могут быть кандидатами на косметическую коррекцию после тщательного отбора. Людей с этим комплексом описывают как имеющих чрезмерную озабоченность фактическим, но незначительным телесным дефектом или аномалией. Относительные показания включают минимальную реальную деформацию с чрезмерной озабоченностью, реалистичными ожиданиями от пациента, приемлемыми хирургическими рисками и практической осуществимостью.

Абсолютными психиатрическими противопоказаниями к эстетической хирургии являются: (1) психоз, мания, тяжелая депрессия; (2) расстройства пищевого поведения (например, желание пациентки с нервной анорексией сделать липосакцию); (3) телесная дисморфия (за исключением комплекса Терсита). Относительными общими противопоказаниями являются: многочисленные предыдущие хирургические операции, недопустимый хирургический риск, агрессивное поведение пациента по отношению к врачам.

Врачу, который ставит перед собой задачу оценить выраженность нарушений, связанных с ТД, и соответственно определить конфликтный статус пациента, мы рекомендуем обратить внимание на наличие следующих особенностей:

- неоднократная коррекция внешности в анамнезе с субъективно неудовлетворительной оценкой результата;
- самостоятельные травмирующие попытки коррекции внешности;
- уверенность, что коррекция внешности замедлит старение или избавит от депрессии;
- социальная дезадаптация;
- неспособность однозначно сформулировать пожелания;
- требование совершенной симметрии;
- совершение ритуалов и навязчивых действий.

Такая тщательная оценка статуса пациента позволит в дальнейшем минимизировать риски, связанные с ухудшением его состояния в связи с оказанной хирургической помощью, и уберечь врача от юридических проблем, агрессивных, а порой и гомицидных тенденций со стороны больного ТД.

Несмотря на трудности, связанные с оказанием помощи таким пациентам, некоторые практические шаги, описанные ниже, позволят специалисту быть более уверенным в своих силах и действовать согласно клинически опробованным алгоритмам.

1. Распознавание и диагностика ТД является первым шагом к правильному лечению.
2. Обучите своего пациента:
- образование является важнейшим компонентом лечения ТД;
- объясните пациенту, что у него нет серьезных дерматологических или хирургических проблем, а есть проблема с восприятием тела, известная как ТД, характеризующаяся чрезмерной обеспокоенностью и фиксацией на своем внешнем виде;
- объясните своему пациенту, что ТД поддается лечению, но вряд ли будет полезным изменение фактической части тела, вызывающей беспокойство;
- порекомендуйте соответствующие материалы для чтения о расстройстве;
- обучите членов семьи, друзей или других сопровождающих пациента лиц.
3. Сочувствуйте своему пациенту:
- пациенты склонны думать, что их взгляд на свою внешность правильный и реалистичный;
- не стоит говорить пациенту о том, что его убеждения иррациональны или воображаемы или что его внешность нормальна;
- сосредоточьтесь на негативных эмоциях и переживаниях, которые вызывают дисфункцию, а не на внешнем виде; это, скорее всего, облегчит направление к специалисту по психическому здоровью.
4. Оцените имеющуюся проблему:
- для пациентов с экскориациями может потребоваться сочетание психиатрического и дерматологического лечения (особенно, если экскориации приводят к вторичным проявлениям, таким как инфекция);
- избегайте любых дерматологических и косметических процедур или вмешательств; эти процедуры вряд ли будут полезны и могут ухудшить состояние;
- объясните пациенту, что, по вашему мнению, он вряд ли будет доволен косметическим лечением, но что существуют успешные методы лечения, позволяющие уменьшить страдания, вызванные его внешностью.
5. Направьте пациента к специалисту в области психического здоровья:
- сосредоточьтесь на обсуждении возможности уменьшения симптомов и улучшения повседневного функционирования;
- обратитесь к психотерапевту, который знаком с методами лечения пациентов с ТД (желательно КПТ), если пациент заинтересован в психологической коррекции;

- обратитесь к психиатру, если пациент заинтересован в приеме лекарств;
- обсудите с пациентом возможность стационарного наблюдения, особенно если он находится в тяжелой депрессии или имеет высокий суицидальный риск;
- для пациентов, которые противостоят психиатрическому компоненту своей проблемы, вместо того, чтобы обсуждать их внешность, постарайтесь сосредоточиться на большом количестве времени, которое занимает их одержимость своей внешностью, или на уровне стресса, который она у них вызывает.

Терапия

В соответствии с существующей доказательной базой, клинические руководства рекомендуют когнитивно-поведенческую терапию (КПТ) и ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) при лечении ТД.

Психотерапия. В клинических испытаниях КПТ для лечения ТД обычно включает 12–22 еженедельных сеанса. Ключевой терапевтической стратегией является техника конфронтации с подавлением тревожной реакции (exposure/response prevention). Она включает в себя постепенную конфронтацию с опасными ситуациями (например, ярким светом, зеркалами, социальными ситуациями) и противодействие побуждению к выполнению безопасных действий (например, маскировка, нанесение чрезмерного макияжа, погружение в мир своих переживаний) для нейтрализации дистрессовых переживаний. Дополнительные стратегии, которые используются в КПТ для коррекции ТД, включают психообразование, методы повышения мотивации, когнитивную реструктуризацию, зеркальный тренинг и тренинг внимания. Хотя КПТ является эффективным средством лечения ТД, многие пациенты продолжают испытывать выраженные симптомы, и существует настоятельная необходимость в улучшении существующих методов для улучшения результатов.

Терапия на основе логического вывода (Inference-Based Therapy, IBT) — это методика, которая первоначально была разработана для пациентов с ОКР с особенно выраженными фиксированными убеждениями или навязчивыми идеями. Пациенты с ТД имеют переоцененную идею, которая является очень сильным убеждением в объективной реальности без какого-либо сомнения в том, чтобы считать ее заблуждением. В терапии ТД одержимость внешним видом концептуализируется как двухэтапный процесс, в котором установление ошибочного вывода используется в качестве основы для вторичного вывода с отрицательными ожидаемыми последствиями. Например, вера в то, что «я недостаточно мускулистый, чтобы меня заметили» (ошибочный вывод), может сопровождаться выводом «если меня никогда не заметят, я никогда не найду девушку» (отрицательное последствие). В этом случае пациент на 90% убежден, что если он не выполнит свои ритуалы (занятия в спортзале), он будет страдать от негативных последствий (никогда не найдет девушку). Психотерапевт сначала пытается исследовать

страх пациента или его негативные последствия, а затем работает в обратном направлении, чтобы помочь идентифицировать изначальное навязчивое убеждение. Эти ошибочные выводы являются основной целью терапевтического вмешательства. Подобная терапия может быть особенно полезной у пациентов с очень сильной фиксацией на своих заблуждениях с минимальной критикой.

Фармакотерапия. При лечении ТД используется ряд антидепрессантов, включая флуоксетин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам и кломипрамин. Наибольшее количество доказательств эффективности фармакотерапии при ТД получено из открытых испытаний, и на сегодняшний день было проведено только четыре РКИ, в которых частота ответов варьировалась от 53 до 70%. Самое последнее РКИ являлось двухфазным. Фаза 1 представляла собой 14-недельное открытое исследование, в котором пациенты с ТД получали лечение эсциталопрамом. В фазе 2 респонденты, получавшие лечение, были рандомизированы на продолжение приема эсциталопрама или плацебо в течение еще 6 месяцев в двойном слепом режиме. Результаты показали, что у 40% пациентов, принимавших плацебо, произошел рецидив, по сравнению только с 18% из группы, продолжавшей лечение эсциталопрамом, и в целом группа, продолжавшая лечение эсциталопрамом, добилась дальнейших успехов. Ключевое значение этого исследования состоит в том, что пациенты с ТД должны оставаться на лечении СИОЗС в течение относительно длительных периодов, чтобы уменьшить вероятность возникновения рецидива. Несмотря на то, что исследования по влиянию дозы не проводились при ТД, имеющиеся данные и клинический опыт указывают на то, что лечение расстройства часто требует доз, превышающих те, которые требуются для лечения депрессии, и аналогичные тем, которые требуются для лечения ОКР (см. табл.).

Таблица

Использование СИОЗС в лечении ТД

Действующее вещество	Начальная доза	Максимальная доза
Циталопрам	20 мг	50 мг
Кломипрамин	50 мг	225 мг
Эсциталопрам	10 мг	30 мг
Флуоксетин	20 мг	60 мг
Флувоксамин	50 мг	200 мг
Пароксетин	20 мг	40 мг
Сертралин	50 мг	200 мг

Если нет ответа на один СИОЗС, может быть предложен альтернативный СИОЗС. Если эффекта нет или имеется только частичный ответ, по крайней

мере, на два СИОЗС, то может быть предложен кломипрамин. Если эффекта нет или имеется только частичный ответ на СИОЗС или кломипрамин, тогда могут быть предложены стратегии аугментации. К ним относятся кломипрамин в сочетании с СИОЗС (особенно циталопрамом или эсциталопрамом) и буспирон в сочетании с СИОЗС. Пимозид или другие антипсихотики не следует использовать в качестве монотерапии или в качестве стратегии аугментации при ТД. Антипсихотики в низкой дозе могут быть теоретически полезными при определенных симптомах — например, когда пациент значительно возбужден или имеются экскориации. D-циклосерин показал некоторую эффективность в повышении эффекта КПТ при ОКР, социальной тревожности и других тревожных расстройствах и может быть оправданным для лечения рефрактерных вариантов ТД.

Кроме того, рекомендуется титрация доз, исходя из таких факторов, как тяжесть заболевания, суицидальный риск, переносимость лекарства, предпочтения пациента. Необходимы дальнейшие исследования, чтобы установить относительную эффективность различных СИОЗС и сравнить фармакотерапию с КПТ в РКИ и метааналитических исследованиях. Также существует необходимость в дальнейшей оценке потенциальных стратегий лечения пациентов с ТД, которые не отвечают на СИОЗС.

Начало терапии. Для пациентов с ТД в качестве препарата первой линии необходимо выбирать СИОЗС. Наибольшую допустимую дозу следует назначать, если более низкая доза оказалась не эффективна. Продолжительность приема лекарства должна составлять не менее 12 недель. Взрослым с ТД может быть предложено СИОЗС в качестве исходного фармакологического лечения при умеренном или тяжелом варианте ТД. СИОЗС предпочтительнее кломипрамина, поскольку он обычно лучше переносится и безопасен при передозировке. СИОЗС также рекомендуются для фармакологического лечения тревожных расстройств, депрессии или булимии, и поэтому он не является специфическим для ТД. Для большинства взрослых с ТД может использоваться любой СИОЗС, но для некоторых пациентов флуоксетин является предпочтительным в силу большей экономической выгоды. Также флуоксетин является рекомендуемым СИОЗС для подростков с ТД (на основе доказательств у взрослых и в связи с тем, что флуоксетин, по-видимому, является самым безопасным СИОЗС для подростков с депрессией). В настоящее время любой СИОЗС, назначаемый детям и подросткам, должен тщательно контролироваться психиатром из-за отсутствия информации о его долгосрочном использовании в данных возрастных когортах.

Оценка эффективности. Нет доказательств относительно оптимальной продолжительности использования СИОЗС, но мнение экспертов предполагает, что для определения эффективности следует использовать препарат как минимум 12–16 недель и не менее трех недель при максимальной допустимой дозе. Пациента следует предупредить, что любой ответ может возникать только постепенно и что наиболее распространенная причина плохого ответа может быть связана с низкими дозами и коротким периодом времени приема препарата.

Недостаточный ответ на СИОЗС. Если нет достаточного ответа на один СИОЗС, то следует использовать альтернативный СИОЗС, поскольку любой препарат этой группы потенциально может быть более эффективным для данного индивида. СИОЗС следует снова назначать при максимально допустимой дозе (если только более низкая доза не эффективна) еще на 12–16 недель. Некоторые пациенты, которые получили лишь частичный ответ на СИОЗС и имеют его хорошую переносимость, могут получить необходимый эффект от дозы, превышающей максимальную рекомендованную изготовителем (например, циталопрам или пароксетин 80–100 мг или 100 мг флуоксетина). Существует теоретический риск серотонинергического синдрома при более высокой дозе, в связи с чем состояние пациентов должно контролироваться.

Если отсутствует или имеется только частичный ответ по меньшей мере на 2, а предпочтительно 3 СИОЗС, может быть использован кломипрамин в максимально переносимой дозе (если только более низкая доза не эффективна) в течение как минимум 12 недель. Пероральный кломипрамин обычно не должен назначаться выше 250 мг из-за увеличения антихолинергических побочных эффектов и риска пароксизмального приступа. Следует проявлять осторожность в отношении медленных метаболайзеров или лиц с суицидальными тенденциями, которые могут использовать кломипрамин с целью самоотравления. При более высоких дозах уровни кломипрамина в сыворотке должны контролироваться для определения оптимальной безопасной дозы. Трициклические антидепрессанты (кроме кломипрамина) и антидепрессанты других групп, кроме СИОЗС, обычно не должны использоваться для лечения ТД без коморбидности.

Поддерживающее лечение и отмена терапии. Аналогично прекращению терапии СИОЗС или кломипрамином при ОКР, отмена лекарства при ТД может также приводить к рецидиву. Если СИОЗС или кломипрамин является эффективным, следует продолжать прием в той же дозе в течение по крайней мере 1–3 лет, чтобы уменьшить риск рецидива. Продолжительность может быть скорректирована в соответствии с индивидуальным ответом, предпочтениями пациента и эффективностью сопутствующей психотерапии. Например, у пациента с тяжелыми симптомами ТД, который ответил на СИОЗС, ранее имел рецидив при отмене лекарства и не получал психотерапии, длительность терапии должна составлять много лет. При отмене лекарств необходимо дать стандартные рекомендации по уменьшению дозировки и возможным симптомам. Обычно это медленное снижение дозы в течение нескольких месяцев и выбор периода, когда симптомы стабильны, а также нет никаких других значимых стрессов в жизни пациента.

Отсутствие ответа на два и более СИОЗС. Если нет ответа или имеется только частичный ответ на СИОЗС или кломипрамин, тогда существует ряд стратегий аугментации.

- Кломипрамин может быть дополнен циталопрамом или эсциталопрамом. Другие СИОЗС могут взаимодействовать с кломипрамином и менее предсказуемы в эффекте, поскольку они увеличивают уровень кломипрамина

в сыворотке. Максимальная допустимая доза СИОЗС и кломипрамина должна быть подобрана в срок до 12 недель. Если используется другой СИОЗС, следует тщательно контролировать уровень кломипрамина в сыворотке крови.

- Буспирон 30–60 мг/сут. (до 90 мг/сут. при хорошей переносимости) можно использовать для увеличения ответа на СИОЗС или кломипрамин.
- Другие антидепрессанты могут быть добавлены к СИОЗС, особенно при наличии коморбидной депрессии. К ним относятся миансерин, миртазапин, венлафаксин и бупроприон, однако в этой области нет контролируемых исследований. Обратите внимание, что миртазапин может быть связан с увеличением веса, что обычно нежелательно у пациентов с измененным восприятием своего образом тела.

Есть некоторые предварительные доказательства того, что препараты, которые снижают гиперактивность глутамата (например, рилузол, мемантин), могут быть эффективными при лечении резистентного ОКР, депрессии и расстройств пищевого поведения. В связи с этим такие препараты могут заслуживать внимания при лечении рефрактерных вариантов ТД.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

ТД является относительно распространенным и потенциально дезадаптирующим расстройством, однако исследования этого нарушения все еще находятся в зачаточном состоянии по сравнению с другими психическими расстройствами. Существует острая необходимость в повышении осведомленности врачей об этом серьезном состоянии с целью своевременного выявления, правильной диагностики и корректного лечения. Современные исследования показывают, что фармакотерапия СИОЗС и использование КПТ являются наиболее обоснованными и клинически эффективными методами. Клинический опыт демонстрирует, что для лечения ТД часто требуются более длительные курсы КПТ и более высокие дозы СИОЗС по сравнению с другими распространенными психическими расстройствами, такими как депрессия. Тяжелые случаи ТД лучше всего лечить в специализированных учреждениях, учитывая высокий уровень суицидального риска и трудностей лечения. Текущие исследования этиологии ТД и факторов, прогнозирующих реакцию на лечение, могут пролить свет на механизмы, лежащие в основе развития и поддержания расстройства, что в конечном итоге приведет к новым и улучшенным возможностям лечения.

Список литературы

1. *Илюшина Е. А., Ткаченко А. А.* Психопатологическая структура сверхценных состояний // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2015. —№ 2. — С. 51–58.
2. *Коркина М. В.* Дисморфомания в подростковом и юношеском возрасте. — М.: Медицина, 1984. — 224 с.
3. *Матюшенко Е. Н.* Дисморфофобия в дерматологической практике // Психические расстройства в общей медицине. — 2011. — № 3–4. — С. 11–17.
4. *Медведев В. Э., Виссарионов В. А., Авдошенко К. Е., Мартынов С. Е.* Распространенность психопатологических и патопсихологических расстройств среди пациентов пластического хирурга и косметолога (результаты психометрического исследования) // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2011. — № 1. — С. 18–22.
5. *Морозов П. В.* Юношеская шизофрения с дисморфическими расстройствами (клинико-катамнестическое исследование): дис. ... канд. мед. наук. — М., 1977.
6. *Петрова Н. Н, Грибова О.* М. Дисморфофобия в клинике эстетической хирургии // Психические расстройства в общей медицине. — 2014. — № 1. — С. 26–30.
7. *Angelakis I., Gooding P. A., Panagioti M.* Suicidality in body dysmorphic disorder (BDD): a systematic review with meta-analysis // Clin. Psychol. Rev. — 2016. — Vol. 49. — P. 55–66.
8. *Bjornsson A. S., Didie E. R., Grant J. E. et al.* Age at onset and clinical correlates in body dysmorphic disorder // Compr. Psychiatry. — 2013. — Vol. 54. — P. 893–903.
9. *Bowyer L., Krebs G., Mataix-Cols D. et al.* A critical review of cosmetic treatment outcomes in body dysmorphic disorder // Body Image. — 2016. — Vol. 19. — P. 1–8.
10. *Enander J., Andersson E., Mataix-Cols D. et al.* Therapist guided internet based cognitive behavioural therapy for body dysmorphic disorder: single blind randomized controlled trial // BMJ. — 2016. — Vol. 352. — P. i241.
11. *Harrison A., Fernández de la Cruz L., Enander J. et al.* Cognitive-behavioral therapy for body dysmorphic disorder: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials // Clin. Psychol. Rev. — 2016. — Vol. 48. — P. 43–51.
12. *Krebs G., Fernández de la Cruz L., Monzani B. et al.* Long-term outcomes of cognitive-behavioral therapy for adolescent body dysmorphic disorder // Behav. Ther. — 2017. — Vol. 48. — P. 462–473.
13. *Marques L., Weingarden H. M., Leblanc N. J. et al.* Treatment utilization and barriers to treatment engagement among people with body dysmorphic symptoms // J. Psychosom. Res. — 2011. — Vol. 70. — P. 286–293.
14. *Mataix-Cols D., Fernández de la Cruz L., Isomura K. et al.* A pilot randomized controlled trial of cognitive-behavioral therapy for adolescents with body dysmorphic disorder // J. Am. Acad. Child. Adolesc. Psychiatry. — 2015. — Vol. 54. — P. 895–904.
15. *Neziroglu F., Khemlani-Patel S., Yaryura-Tobias J. A.* Rates of abuse in body dysmorphic disorder and obsessive-compulsive disorder // Body Image. — 2006. — Vol. 3. — P. 189–193.
16. *Phillips K. A., Keshaviah A., Dougherty D. D. et al.* Pharmacotherapy relapse prevention in body dysmorphic disorder: a double-blind, placebo-controlled trial // Am. J. Psychiatry. — 2016. — Vol. 173. — P. 887–895.
17. *Phillips K. A., Menard W., Quinn E. et al.* A 4-year prospective observational follow-up study of course and predictors of course in body dysmorphic disorder // Psychol. Med. — 2013. — Vol. 43. — P. 1109–1117.
18. *Phillips K. A., Wilhelm S., Koran L. M. et al.* Body dysmorphic disorder: some key issues for DSM-V // Depress. Anxiety. — 2010. — Vol. 27. — P. 573–591.

19. *Schneider S. C., Turner C. M., Mond J. et al.* Prevalence and correlates of body dysmorphic disorder in a community sample of adolescents // Aust. N. Z. J. Psychiatry. — 2017. — Vol. 51. — P. 595–603.
20. *Veale D., Gledhill L. J., Christodoulou P. et al.* Body dysmorphic disorder in different settings: a systematic review and estimated weighted prevalence // Body Image. — 2016. — Vol. 18. — P. 168–86.
21. *Veale D., Anson M., Miles S. et al.* Efficacy of cognitive behaviour therapy versus anxiety management for body dysmorphic disorder: a randomised controlled trial // Psychother. Psychosom. — 2014. — Vol. 83. — P. 341–353.
22. *Webb H. J., Zimmer-Gembeck M. J., Mastro S. et al.* Young adolescents› body dysmorphic symptoms: associations with same-and cross-sex peer teasing via appearance-based rejection sensitivity // J. Abnorm. Child Psychol. — 2015. — Vol. 43. — P. 1161–1173.
23. *Weingarden H., Curley E. E., Renshaw K. D. et al.* Patient-identified events implicated in the development of body dysmorphic disorder // Body Image. — 2017. — Vol. 21. — P. 19–25.

Список сокращений

БАР — биполярное аффективное расстройство

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

ОКР — обсессивно-компульсивное расстройство

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РПП — расстройство пищевого поведения

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТД — телесная дисморфия

ПРИЛОЖЕНИЕ

Самоопросник для выявления ТД
(Body Dysmorphic Disorder Questionnaire, BDDQ)

Пожалуйста, внимательно прочитайте вопрос и обведите ответ, который является верным для вас. Также напишите в ответах, где указано.

1) Вы беспокоитесь о том, как вы выглядите? Да Нет
- если да: вы много думаете о проблемах в своей внешности и хотели бы думать о них меньше? Да Нет
- если да: пожалуйста, перечислите области тела, которые вам не нравятся

_____

Примеры нелюбимых областей тела включают в себя: вашу кожу (например, прыщи, шрамы, морщины, бледность, покраснение); волосы; форма или размер вашего носа, рта, челюсти, губ, живота, бедер и т. д.; дефекты ваших рук, половых органов, груди или любой другой части тела.

ПРИМЕЧАНИЕ. Если вы ответили «Нет» на один из указанных выше вопросов, вы закончили заполнение этой анкеты. В противном случае, пожалуйста, продолжайте.

2) Ваше главное отношение к тому, как вы выглядите, что вы недостаточно худы или что вы можете стать слишком толстым? Да Нет

3) Как эта проблема с тем, как вы выглядите, повлияла на вашу жизнь?
- вас это часто расстраивает? Да Нет
- часто ли это мешало вести дела с друзьями, встречаться, общаться с людьми или заниматься социальной деятельностью? Да Нет

Если да, то опишите как: _____

- это вызвало у вас какие-либо проблемы со школой, работой или другими видами деятельности? Да Нет

Если да, то какие? _____

- есть ли ситуации, которых вы избегаете из-за того, как вы выглядите? Да Нет

Если да, то какие? _____

4) Сколько времени в день вы обычно уделяете размышлениям о своей внешности? (Суммируйте все время, которое вы тратите в общей сложности за день, затем обведите один вариант)

(а) Менее 1 часа в день
(б) 1–3 часа в день
(в) более 3 часов в день

АЛГОРИТМЫ ПСИХОФАРМАКОЛОГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ НЕВРОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ (ПАНИЧЕСКОГО, ГЕНЕРАЛИЗОВАННОГО ТРЕВОЖНОГО И ТРЕВОЖНО-ФОБИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ)

Т. А. Караваева, А. В. Васильева, С.В. Полторак

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время тревожные расстройства невротического уровня (тревожно-фобические, паническое и генерализованное тревожное расстройства) являются широко распространенными, склонными к хронизации заболеваниями, манифестирующим в молодом, социально активном возрасте [11, 17, 27]. Своевременное и адекватное врачебное вмешательство обеспечивает терапевтический эффект у пациентов с такими нарушениями, однако без лечения тревожные, фобические, панические проявления могут привести к неблагоприятным последствиям в виде социальной изоляции, потери трудоспособности и, в конечном итоге, к существенному снижению качества жизни [2, 17].

На протяжении последних десятилетий существенно изменились подходы к пониманию взаимоотношения биологических, психологических, социальных факторов в патогенезе тревожных расстройств невротического уровня. В здравоохранении сформировалась биопсихосоциальная парадигма, упрочились новые взгляды на соотношение и содержание различных видов лечения. Представлению о роли в этиопатогенезе тревожных расстройств невротического уровня биологических, психологических и социальных механизмов, выступающих в неразрывном динамическом взаимодействии, соответствует комплексный подход к лечению этих нарушений, оптимально сочетающий в себе терапевтические методы, относимые к трем основным типам — биологическим (психофармакотерапия, физиотерапия), психологическим (психотерапия и психологическая коррекция) и социальным (социоцентрированные вмешательства) [7, 8, 9, 27, 58].

Развитие фармакоиндустрии, разработка новых препаратов и внедрение их в современные терапевтические стратегии лечения позволили не только добиваться более быстрого симптоматического улучшения, но и построения доверительных отношений с пациентом, усиления эффективности психотерапевтических вмешательств, сокращения сроков стационарного лечения, более широкого использования экономически предпочтительных амбулаторных методов терапии. Адекватное применение психотропных препаратов, обладающих антитревожной и анитипанической активностью в комплексной терапии, способствует значительному снижению уровня тревожности, купированию панических состояний, созданию условий для преодоления фобий [10, 64]. Выбор класса базисного препарата и комбинирование его с другими медикаментозными средствами определяются рядом факторов, в числе которых выраженность клинических симптомов, время наступления

эффекта лечения, ожидаемые побочные проявления, возможные осложнения от проводимой терапии, опыт предыдущего лечения, опасения развития синдромов отмены, условия оказания медицинской помощи и другие [10, 17, 23].

Чем выраженнее в сложном патогенезе тревожных расстройств невротического уровня биологические механизмы, тем более положительный эффект дает применение лекарственной терапии. В то же время биологические виды лечения не всегда решают стратегические задачи достижения длительного и устойчивого результата, а лишь тактические, что определяется существенной ролью психогенных факторов в формировании невротических нарушений. Однако при целенаправленном применении психотропных средств для воздействия на те или иные звенья патогенеза влияние фармакологических веществ на отдельные синдромы или симптомы может приближаться к патогенетическому [10, 17, 74].

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Тревога — отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности, ожидание негативных событий, трудноопределимые предчувствия. В отличие от причин страха, причины тревоги обычно не осознаются, но она предотвращает участие человека в потенциально вредном поведении, или побуждает его к действиям по повышению вероятности благополучного исхода событий.

Паническая атака (паника) представляет собой непредсказуемый, мучительный для больного приступ тяжелой, ярко выраженной тревоги, сопровождаемый страхом или беспокойством в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами.

Фобия — симптом, сутью которого является иррациональный неконтролируемый страх или устойчивое переживание излишней тревоги в определенных ситуациях или в присутствии (ожидании) некоего известного объекта, характерной чертой также является предметность, направленность страха на тот или иной объект, его сюжетность и фабулированность.

Агорафобия происходит от греческого корня «агора», означающего место строения, строение, рынок; вторая часть — «фобос» значит страх, ужас. Впервые этот термин был применен Westphal (1871) для описания «невозможности пройти по определенным улицам или площадям, или возможность выполнить это только в состоянии страшнейшей тревоги». В настоящее время агорафобия используется для обозначения страха перед выходом на улицу, площадь, в общественные места, магазины, транспорт, «во вне».

Социальная фобия — выраженный страх одной или нескольких ситуаций, связанных с действиями в присутствии других людей и/или страх предполагаемой негативной оценки (критики, насмешки) со стороны других в относительно малых группах, но не в толпе.

Изолированная (специфическая) фобия — навязчивый страх конкретных строго ограниченных ситуаций или предметов.

Психофармакотерапия — это применение психотропных лекарственных средств в лечении психических расстройств.

Психотерапия — это система лечебного воздействия на психику человека, а через психику и посредством нее на весь организм человека.

ЭТИОЛОГИЯ И КЛИНИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ НЕВРОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ

Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога)

Этиология и патогенез:

Среди факторов риска появления панического расстройства (ПР) выделяют [8, 11]:

- личностные особенности — общая негативная аффективность, склонность к переживанию негативных эмоций и тревожная сенситивность (предрасположенность к негативной оценке различных проявлений тревоги и представления об их негативных последствиях для здоровья). Отдельным фактором рассматривается склонность к тревожным размышлениям по поводу паники, хотя их степень риска в развитии ПР пока не определена. Наличие в анамнезе кратковременных приступов страха (ограниченных по времени приступов паники, не удовлетворяющих диагнозу ПР) может быть фактором риска манифестации панической атаки (ПА) и ПР. Выраженная сепарационная тревога в детстве часто встречается у пациентов с ПР, но не рассматривается как самостоятельный предиктор ПР [8, 11, 47, 51];
- социальные факторы — наличие плохого обращения в детстве, сексуального и физического насилия в анамнезе пациентов с ПР встречаются чаще, чем при других тревожных расстройствах. Имеются исследования, указывающие на то, что дети, воспитанные матерями, страдающими ПР, чаще страдают этим расстройством по сравнению с пациентами, у чьих матерей не было ПР. На сегодняшний день неясно, отражает ли данный факт влияние генетического фактора, приобретенного тревожного ответа, или их комбинацию. Курение считается фактором риска, как для ПА, так и для ПР. Многие пациенты отмечают наличие конкретных ситуаций напряжения, предшествовавших первой ПА (межличностные трудности, физические недомогания, побочные эффекты при приеме препаратов, общий наркоз, болезнь или смерть члена семьи) [47, 51];
- генетические и физиологические факторы — считается, что множество генов определяет уязвимость к манифестации ПР, однако на сегодняшний день пока нет убедительных данных, какие именно гены, генные продукты или функции, связанные с генными регионами, играют решающую роль. Имеется повышенный риск заболеть ПР, если родители страдают тревожными, депрессивными или биполярным расстройством. Современные модели нейрональных систем указывают на особую роль амигдалы и связанных с ней структур для ПР. Рассматривается значение аномалий строения и функций лимбической системы, базальных ганглиев,

ствола мозга, височной и префронтальной коры. Дыхательная патология, такая как астма, связана с ПР на уровне анамнеза, коморбидности и семейного анамнеза [36, 61].

ПР является на сегодня наиболее изученным среди тревожных расстройств, тем не менее не существует единой концепции этиопатогенеза данной патологии. Популярными являются вегетативная теория, которая базируется на изучении кардиальных показателей взаимодействия симпатической и парасимпатической систем и реакции на норадренергические препараты. Имеющиеся данные подтверждают, что ПР может формироваться вследствие тонкой дисфункции или нарушения взаимодействия между симпатическим и парасимпатическим отделами вегетативной нервной системы. Другая популярная теория — серотонинергическая, в пользу которой дополнительно указывает хороший терапевтический эффект при применении серотонинергических препаратов. Тесные взаимодействия между серотонинергической и другими нейромедиаторными системами, в особенности норадренергической, при ее дисфункции могут приводить к нарушениям вегетативной регуляции и манифестации ПР. Изучается роль нарушений в ГАМК-эргической передаче и орексиновой системе мозга [36].

В развитии ПР также рассматриваются нейроэндокринные аспекты патогенеза, имеет значение функционирование гормональных систем организма, уровень и динамика концентрации кортизола, пролактина, эстрогена, гормонов щитовидной железы [20, 22–24].

Также существует ряд теорий, которые, признавая существенную роль биологического фактора, в качестве причины ПР определяют психологические механизмы. Наиболее популярной является когнитивная теория. Она указывает на то, что пациенты с ПР имеют специфические личностные характеристики: повышенная тревожная чувствительность и снижение интероцептивного порога, имеют тенденцию к катастрофическому стилю мышления, стремлению к гиперконтролю. Эта теория подтверждается в экспериментах, где такие индивиды отмечают значительно большее число симптомов при провокации физической нагрузкой. Психодинамический подход указывает на то, что опыт разлуки со значимым другим, олицетворяющим безопасность и отсутствие стабильной привязанности в раннем детстве, приводит к дефициту в структуре личности, определяющему проблемы в дифференциации психических и соматических ощущений и в регуляции аффективного напряжения, что создает предиспозицию для манифестации ПР [8, 11, 79].

Паническое расстройство имеет широкую распространенность среди населения [8, 17]. В основе его развития лежат как биологические, так и психологические, и социальные факторы, что определяет необходимость комплексного подхода к его диагностике и лечению, является основой эффективного патогенетически обоснованного применения всего спектра современных биологических и психосоциальных вмешательств и обосновывает целесообразность использования различных организационных форм помощи, включая бригадный подход к лечению и реабилитации пациентов [8, 11].

Клиническая характеристика:

Паническое расстройство (эпизодическая пароксизмальная тревога) — одно из наиболее распространенных пограничных психических заболеваний, характеризующееся рецидивирующими приступами резко выраженной тревоги (паники), не связанными с какими-либо специфическими ситуациями или предметами, а, следовательно, непредсказуемыми и спонтанными [8, 11, 17].

Генерализованное тревожное расстройство

Этиология и патогенез:

Среди факторов риска появления генерализованного тревожного расстройства (ГТР) выделяют [2, 5, 7, 11, 13, 17, 54, 63, 75]:

- личностные особенности — осторожное поведение в незнакомой ситуации, негативная аффективность и повышенная настороженность; избегание возможного реального или воображаемого вреда, относятся к факторам, ассоциированным с ГТР;
- социальные факторы — хотя среди пациентов с ГТР чаще встречаются воспитание по типу гиперпротекции и психотравмирующие воздействия в детском возрасте, на сегодня не выделен специфический психосоциальный фактор, имеющий связь с манифестацией ГТР;
- генетические и физиологические факторы — ГТР относится к полигенным мультифакторным заболеваниям, активно ведется изучение генетических полиморфизмов (множества генетических вариантов), отвечающих за манифестацию ГТР. Роль генетических факторов для ГТР составляет порядка 30%, однако эти же генетические факторы определяют негативную аффективность и влияют на манифестацию других аффективных расстройств, в особенности депрессивного. Считается, что генетический риск для женщин в два раза больше, чем для мужчин.

ГТР остается наименее изученным из всех тревожных расстройств из-за высокой коморбидности с другими расстройствами настроения. В настоящее время получены данные о роли в патогенезе ГТР чрезмерной активности норадренергической системы, низкой плотности бензодиазепиновых рецепторов. Также изучается задействованность иммунной системы с учетом того, что постоянные тревожные руминации могут способствовать высвобождению цитокинов и поддержанию «тлеющих воспалительных реакций» в организме.

Среди психологических теорий ГТР одной из наиболее популярных является метакогнитивная теория, согласно которой у пациентов с ГТР в метакогнитивном функционировании, связанном с наблюдением и оценкой собственных когнитивных процессов, преобладает представление о протективной и контролирующей реальность функциях избыточного беспокойства и катастрофических сценариев. Факт того, что большинство негативных сценариев, связанных с будущим, не реализуется, в данном случае подтверждает защитную роль беспокойства и позитивно подкрепляется, что способствует приверженности тревожной метакогнитивной модели.

Психодинамический подход указывает на то, что опыт эмоциональной депривации со значимым другим, олицетворяющим безопасность, и отсутствие стабильной или преобладание тревожной модели привязанности в раннем детстве приводят к отсутствию чувства базовой безопасности, дефициту в структуре личности, определяющим преобладание свободно плавающей, нефабулируемой тревоги над ситуативной, проблемы в дифференциации психических и соматических ощущений и в регуляции аффективного напряжения, что создает предиспозицию для манифестации ГТР.

Клиническая характеристика:

Генерализованное тревожное расстройство (ГТР) — распространенная и устойчивая тревога и напряжение, не ограниченные или не вызванные преимущественно каким-либо особыми окружающими обстоятельствами («свободно плавающая тревога»). Заболевание характеризуется хроническим или рекуррентным течением и может приводить к выраженной дезадаптации и повышенному суицидному риску [7, 11, 17, 75].

Тревожно-фобические расстройства

Среди факторов риска развития тревожно-фобических расстройств (ТФР) выделяют [4, 9, 11, 15, 17, 30, 34, 39, 45, 49, 56, 62, 65, 67, 68, 73]:

— психологические факторы — общая негативная аффективность, склонность к переживанию негативных эмоций и тревожная сенситивность. С раннего детства проявляются личностные особенности в виде робости и боязливости, повышенной впечатлительности, нерешительности.

Имеются данные о связи социальных фобий с биологическими особенностями, темпераментом; когнитивным стилем; системой воспитания; опытом отношений со сверстниками, в референтной группе такие лица чувствовали себя неуютно, незащищено, отличались обидчивостью, плаксивостью, плохой переносимостью критики, шуток, насмешек, особенно со стороны значимых лиц; неблагоприятными жизненными событиями; культуральными особенностями. Высокий уровень социальной тревожности связывают с недостатком социальных навыков и негативной самооценкой.

— Социальные факторы — наличие психотравмирующих событий в детстве (эмоциональная депривация или смерть одного из родителей). Кроме того, пациенты с тревожно-фобическими расстройствами указывают как на дефицит эмоционального тепла, так и гиперпротекцию в семейном анамнезе. В исследованиях показана связь типа привязанности между ребенком и его родителями и социальной тревожностью. Сформированный в раннем детстве тип привязанности детерминирует базовое чувство безопасности и влияет на восприятие интерперсональных отношений и формирование глубинных убеждений индивида о себе и окружающем мире, создает предпосылки для недоверия, беспокойства. Амбивалентная привязанность возникает в результате непредсказуемого противоречивого поведения

значимого лица, осуществляющего уход. Избегающий тип привязанности формируется вследствие игнорирования эмоциональных потребностей и личностных качеств ребенка в отношениях с лицом, осуществляющим уход. К примеру, родители реагируют возмущением, когда ребенок «не оправдывает их ожидания», обижаются на отказные ответы детей.

Высокий уровень социальной тревожности связан также с гиперопекающим, интрузивным типом поведения матери. Также ее развитию способствует неблагоприятный социальный опыт, включающий запугивание, отвержение, издевательства и пренебрежение. Пациенты с социальной тревожностью склонны к т. н. «безопасному» поведению — сосредоточены на прогнозировании возможного ущерба, постоянном избегании возможных неприятных ситуаций, что в свою очередь не способствует преодолению тревоги. «Поведенческое торможение» является одним из ранних показателей социальной тревожности, которая в дальнейшем может перейти в определенные личностные качества (низкая экстраверсия и высокий нейротизм) и развитие дезадаптивных когнитивных схем.

— Когнитивная модель основана на информационной модели человеческой психики и изучении дисфункциональных убеждений пациентов с ТФР относительно себя, окружающего мира и поведения других людей. А «безопасное» избегающее поведение не позволяет пациентам с фобиями разубедиться в своем искаженном восприятии.
— Генетические и физиологические факторы — ТФР относятся к полигенным мультифакторным заболеваниям, активно ведется изучение генетических полиморфизмов (множества генетических вариантов), отвечающих за манифестацию ТФР. Влияние генетических факторов различно для специфических фобий и составляет в среднем 35–45%, лишь для агорафобии, которая является наиболее наследуемой формой фобий, этот показатель составляет 61%. Исследования близнецов показали, что социальная тревога имеет наследственную основу, общую с нейротизмом и экстраверсией, но генетические исследования еще не продемонстрировали доказательных вариантов риска. Современные нейробиологические исследования указывают на заинтересованность некоторых базальных ганглиев миндалевидно-гиппокампального комплекса, верхней височной борозды, префронтальной и теменной коры, дорсального стриатума. В качестве биомаркеров рассматривается изменение количества белого вещества мозга в определенных мозговых трактах, отвечающих за познавательные функции и аффективную регуляцию. Однако большинство исследований подчеркивает, что в развитии ТФР имеет значение сочетание генетических и средовых факторов, роль каждого из которых и их соотношение не всегда очевидны.
— Имеются исследования, подтверждающие роль воспаления в развитии нарушений, отмечались повышенные концентрации воспалительных маркеров, в том числе цитокинов и С-реактивного белка, которые связывают с активацией стрессовой реакции центральных и периферических иммунных клеток, высвобождением цитокинов.

— Социальная тревожность дополнительно характеризуется повышенной реакцией кортизола и более низким уровнем тестостерона. Эти нейроэндокринные изменения связаны с функционированием связей в области амигдалы-префронтальной коры.
— Специфический патогенез тревожно-фобических расстройств в настоящее время недостаточно изучен и считается схожим с таковым при паническом расстройстве с большим удельным весом значения условно-рефлекторных связей, определяющих манифестацию симптоматики в определенных ситуациях.

Клиническая характеристика:

Тревожно-фобические расстройства (ТФР) — группа расстройств, в клинической картине которых преобладает опредмеченнная тревога, страх определенных ситуаций или объектов (внешних по отношению к субъекту), не представляющих реальной опасности. В результате больной старается избегать таких ситуаций, или вынужден, оказавшись в них, преодолевать чувство страха. Как правило, переживая страх в провоцирующей обстановке, ситуации, пациенты пытаются сопротивляться ему, ослаблять его интенсивность, искать способы борьбы с ним, используя различные приемы и отвлечения [4, 9, 11, 17, 45, 56, 67].

ПРИНЦИПЫ ОРГАНИЗАЦИИ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВАХ НЕВРОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ

Проведение терапевтических мероприятий пациентам с тревожными расстройствами невротического уровня определяется представлениями о биопсихосоциальной природе этих нарушений и предполагает комплексное применение медикаментозных, психотерапевтических и реабилитационных воздействий с целью достижения скорейшего положительного результата лечения и оптимизации терапевтического процесса [7–9, 11, 17].

Важным аспектом организации медицинской помощи больным с тревожно-фобическими, паническим и генерализованным тревожным расстройствами является выделение и соблюдение ряда принципов, позволяющих учитывать как клинические, психологические, социальные характеристики заболеваний, так и организационные аспекты, условия проведения различных видов и этапов терапии [10, 11, 17].

Принцип этапности предусматривает преемственное ведение больных в соответствии с показаниями на амбулаторном и стационарном уровнях. Показания для проведения амбулаторной и стационарной психотерапии в общем виде сформулированы в нормативных документах Министерства здравоохранения и социального развития РФ. Определение показаний к лечению в амбулаторном порядке или госпитализации в настоящее время основывается на оценке тяжести клинических проявлений, степени нарушения трудоспособности, выраженности

ограничительного поведения, а также необходимости изоляции пациента от психотравмирующей ситуации и подборе адекватной терапии.

Однако ни в нормативных документах, ни в научных публикациях не приводятся дифференцированные показания для выбора стационарной или амбулаторной психотерапевтической помощи, основанные на клинических (форма, стадия и продолжительность расстройства, его синдромологические проявления), психологических (клинико-психологические особенности пациента, специфика его мотивации и отношения к предстоящему лечению) и социально-демографических (в том числе микросоциальное окружение, профессиональные аспекты) характеристиках пациентов с тревожными расстройствами невротического уровня. Это затрудняет эффективное использование амбулаторной и стационарной помощи для более качественной реализации лечения и рациональных реабилитационных мероприятий. Важным является вопрос о взаимодополняемости амбулаторного и стационарного вариантов терапии, которые рассматриваются как последовательные этапы.

С нашей точки зрения целесообразно ориентироваться на следующие показания для выбора организационных условий при оказании медицинской помощи пациентам с тревожными расстройствами невротического уровня [10].

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Выраженная тревога, требующая подбора фармакотерапии в стационаре. Высокая частота и интенсивность панических атак, требующая подбора фармакотерапии в стационаре.
2. Высокая частота и интенсивность фобических приступов, требующая подбора фармакотерапии в стационаре.
3. Выраженная астенизация.
4. Наличие коморбидных соматических расстройств, требующих подбора медикаментозной терапии в стационаре.
5. Наличие коморбидных психических расстройств, требующих подбора медикаментозной терапии в стационаре.
6. Невозможность подбора медикаментозной терапии амбулаторно за счет резистентности состояния, плохой переносимости терапии.
7. Необходимость снизить риск кризисных ситуаций, возможных в ходе лечения.
8. Обусловленная симптомами невозможность амбулаторного лечения при ГТР, ПР, агорафобии, социофобиях, прочих фобиях, ограничительном поведении.
9. Значительное снижение трудоспособности из-за выраженной тревоги, частых панических атак, фобических проявлений.
10. Необходимость создания стабилизирующих условий и изоляции из актуальных жизненных психотравмирующих обстоятельств.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Подбор адекватной и эффективной фармакотерапии.

2. Отсутствие выраженных нежелательных явлений.
3. Снижение уровня тревожности (балл по Гамильтону ≤ 16).
4. Снижение частоты панических атак.
5. Стабилизация психического состояния.
6. Стабилизация соматического состояния.
7. Купирование панических атак и фобических состояний с преодолением ограничительного поведения.

Показания для амбулаторного лечения:

1. Отсутствие выраженной неврологической и соматической симптоматики. Отсутствие декомпенсированных коморбидных психических или соматических расстройств.
2. Отсутствие риска развития кризисных состояний.
3. Способность находиться в социуме и желание (мотивация) получить навыки совладания с психотравмирующей ситуацией, необходимость сохранения имеющегося уровня адаптации и возможность использования долгосрочных психотерапевтических методов лечения.
4. Возможность подбора медикаментозной терапии в амбулаторных условиях.
5. Возможность психотерапевтического лечения в амбулаторных условиях.
6. Возможность преодоления ограничительного поведения.

Принцип комплексности при реализации психофармакологических, психотерапевтических и реабилитационных стратегий может рассматриваться в нескольких аспектах.

Во-первых, организация комплексного обследования пациентов, сочетающего в себе общеклиническое, психологическое и социальное направление. В общеклиническом обследовании использование современных методов диагностики (лабораторные методы, электроэнцефалография, транскраниальная доплерография, магнитно-резонансная томография и пр.) способствуют более тонкой дифференциальной диагностике, выявлению сопутствующей патологии, определению ее роли в течении и тяжести заболевания.

В план психологических диагностических мероприятий включается определение особенностей личностного функционирования, наличия и степени выраженности акцентуаций характера и характерологических особенностей, типа внутренней картины болезни, специфики механизмов психологической адаптации, психологических механизмов возникновения и развития заболевания, симптомообразования, характера мотивации к участию в лечебно-реабилитационной работе.

В оценке состояния пациента и определении прогноза терапии имеют значение социальные, профессионально-трудовые (степень трудоспособности, трудовая занятость, уровень инвалидизации и др.) и социально-бытовые (степень адаптации и актуальная ситуация в семейной и внесемейных сферах общения) факторы.

Во-вторых, принцип комплексности реализуется с учетом биопсихосоциальной модели при лечении тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств в условиях сочетанного взаимодействия различных специалистов. При комплексной форме работы врач-психиатр, врач-психотерапевт, медицинский (клинический) психолог, специалист по социальной работе и др. рассматривают клинико-терапевтические явления под разными углами зрения с позиции своих специальностей, сотрудничая, взаимно дополняя друг друга при решении основных терапевтических задач.

Бригадный метод позволяет выработать конкретный для каждого больного индивидуальный план лечения, включая весь необходимый комплекс медико-, психолого- и социально-реабилитационных мероприятий (психофармакотерапия, индивидуальная, семейная, групповая психотерапия, социотерапия, терапия средой и др.), в конечном счете, имеющие своей целью максимальное восстановление уровня функционирования больного, улучшение качества его жизни.

Врач организует лечебный процесс и взаимодействие специалистов, участвующих в оказании медицинской помощи, определяет план обследования и ведения пациента, назначение фармакотерапии, проведение психотерапии, внедряет в работу современные методы лечения, психопрофилактики и психогигиены.

Клинический (медицинский) психолог по назначению врача-психотерапевта проводит психодиагностическое исследование, в том числе в динамике лечения. Совместно с врачом разрабатывает терапевтические, развивающие и психокоррекционные программы с учетом индивидуально-психологических, половых и возрастных факторов. По направлению врача проводит работу по восстановлению психологических предпосылок психического здоровья и коррекции отклонений в развитии личности пациента, выявляя условия, способствующие формированию этих отклонений. Осуществляет мероприятия по психопрофилактике, психокоррекции, психологическому консультированию, оказывая помощь пациентам, их родственникам в решении личностных, профессиональных, семейно-супружеских проблем и трудностей с ближайшим окружением пациентов. Совместно с врачом оценивает эффективность проводимых психологических, лечебных и профилактических мероприятий.

Специалист по социальной работе по направлению врача организует индивидуальную, семейную и групповую работу с пациентами с целью улучшения их социальной адаптации, коммуникативных навыков при взаимодействии с другими людьми в быту и в профессиональной деятельности, проведение мероприятий по социально-правовой защите пациентов, организации взаимодействия с учреждениями, оказывающими социальную помощь. Совместно с врачом разрабатывает индивидуальные планы социальной реабилитации пациентов; организует в лечебно-профилактическом учреждении терапевтическую среду, создает терапевтическое сообщество пациентов, группы по интересам, способствует развитию клубной деятельности. Организует работу групп терапии занятостью, терапии творческим самовыражением, работу творческих мастерских и студий, групп психологического образования, способствует развитию самоуправления больных.

В-третьих, принцип комплексности в психотерапевтических и реабилитационных стратегиях реализуется в сочетанном использовании медикаментозных и немедикаментозных методов терапии.

Принцип дифференцированности предполагает целевое применение терапевтических методов для конкретного пациента, конгруэнтное основным клиническим проявлениям с этиопатогенетическим соответствием основному характеру нарушений. В зависимости от клинических характеристик тревожных нарушений невротического уровня, личностных особенностей пациента, организационных условий индивидуально оцениваются мишени и цели проводимого лечения, осуществляется подбор комбинированной фармакотерапии, определяется содержание и характер психотерапии, объем, сроки, этапы, порядок оказания всего комплекса лечебных и реабилитационных мероприятий.

Принцип интегративности представляет собой обоснованное взаимосвязанное использование медикаментозного лечения и психотерапевтических методов и приемов, имеющих своей целью более интенсивное воздействие на три компонента психики — когнитивный, эмоциональный и поведенческий для реконструкции всей системы отношений личности, нарушения которой являются основной для существования и хронизации нарушений. Использование психофармакотерапии определяет вектор биологического воздействия, тогда как психотерапия позволяет с успехом решать психологические и социальные трудности, связанные с личностью пациента и его заболеванием. При формировании интегративной психотерапевтической стратегии имеются определяющие направленность, эффективность, прогноз, методы, играющие стратегическую роль и другие методы, решающие частные тактические задачи, позволяющие повысить эффективность психотерапии в целом.

Принцип краткосрочности. Связанные с социально-экономическими переменами, происходящими в нашем обществе в последние десятилетия, изменения медикаментозных, психотерапевтических и реабилитационных стратегий способствуют интенсификации лечения, что, в первую очередь, отражается на количестве госпитализаций и сроках пребывания пациентов в стационаре и приводит к их значительному сокращению [3, 20, 22].

ПСИХОФАРМАКОТЕРАПИЯ ТРЕВОЖНЫХ РАССТРОЙСТВ НЕВРОТИЧЕСКОГО УРОВНЯ

Алгоритм психофармакотерапии панического расстройства

Данные современных научных исследований подтверждают высокую эффективность как психофармакотерапии (препараты групп СИОЗС, бензодиазепиновых и небензодиазепиновых анксиолитиков, атипичных нейролептиков и др.), так и психотерапии (когнитивно-поведенческой, динамической, релаксационной и др.) в лечении ПР. Имеются исследования, показывающие высокую эффективность сочетанного применения психофармакотерпии и психотерапии. Выбор

стратегии терапии и соотношение психофармакотерпии и психотерапии зависят от проявлений клинической симптоматики, этапа лечения, особенностей личности, установок и ожидания пациента, актуальных ресурсов и организационных возможностей и должен гибко оцениваться с учетом персонализированного подхода в каждом конкретном случае. Имеются показания и противопоказания как для психофармакологического, так и для психотерапевтического лечения. Они преимущественно связаны с состоянием пациента, побочными эффектами и организационными условиями [10, 17, 18, 27, 28, 35, 37, 47, 58].

После установления диагноза ПР в качестве первого курса целесообразно назначать СИОЗС либо венлафаксин. В качестве первой линии терапии пациентам с ПР рекомендуется назначать антидепрессанты с доказанным уровнем эффективности групп СИОЗС, СИОЗСН с целью снижения общей тревожности, уменьшения частоты и интенсивности ПА. Доказана эффективность эсциталопрама, пароксетина, миртазапина, венлафаксина, дулоксетина, флуоксетина, трициклических антидепрессантов. Нежелательно назначать трициклические антидепрессанты в пожилом возрасте. Терапия этими препаратами начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических; анксиолитический эффект антидепрессантов развивается индивидуально в течение 2–8 недель. Поэтому на первом этапе лечения целесообразно применять комбинацию с бензодиазепинами, особенно при частых панических атаках [10, 16, 20, 22, 31, 32, 59].

К преимуществам антидепрессантов при лечении ПР относятся хороший профиль эффективность-переносимость-безопасность, возможность однократного приема, наличие долговременного эффекта от терапии; к недостаткам — отсроченный эффект, возможный анксиогенный эффект в начале приема, необходимость титрации дозировки, негативное влияние на сексуальную функцию.

Пациентам с резистентным ПР, недостаточным ответом на проводимую монотерапию антидепрессантом рекомендуется проводить замену антидепрессанта через 4–6 недель при его неэффективности или использовать комбинированные схемы лечения с сочетанием антидепрессантов и транквилизаторов, антидепрессантов и атипичных антипсихотиков, а также сочетание психофармакотерапии и психотерапии [10, 16, 28, 31, 33, 37, 64, 74, 77]. Ответом на терапию считается снижение общего балла по шкале тревоги Гамильтона на ≥ 50%, достижением ремиссии балл ≤ 7 (The Hamilton Anxiety Rating Scale, сокр. HARS).

Учитывая, что действие антидепрессантов отсрочено и не в полной мере может сразу влиять на интенсивную тревожную симптоматику, пациентам с ПР рекомендуется с целью снижения уровня тревоги и частоты панических атак назначать бензодиазепиновые анксиолитики. Доказана эффективность клоназепама, лоразепама, альпрозолама, диазепама [10, 16, 28, 31, 33, 46, 64, 74, 77].

Преимуществами бензодиазепинов при лечении ПР являются быстрый эффект, хорошая переносимость, широкое терапевтическое окно — безопасность при передозировке. Перед назначением этой группы препаратов должен быть хорошо собран наркологический анамнез. Нецелесообразно их назначать пациентам с зависимостью или риском формирования зависимости от ПАВ. Также не

рекомендуется назначать их пожилым пациентам в связи с увеличением риска нарушений координации и падений. Следует обратить внимание на комплаентность пациента — в некоторых случаях пациенты склонны превышать рекомендуемые дозировки. Препараты группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут формировать зависимость и имеют синдром отмены при резком прекращении терапии. Поэтому длительность их применения должна быть ограничена 3–4 неделями. При назначении в комбинированной терапии ПР вместе с антидепрессантами предпочтительно их назначать на первые недели терапии до начала эффективного действия антидепрессантов и потом отменять. Более длительная терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами возможна при наличии резистентности ПР к другим видам терапии. Нет доказательных исследований об эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина при ПР. Однако в российской медицинской практике он традиционно применялся для лечения тревожных расстройств и купирования ПА.

Важное значение в терапии ПР имеет купирование ПА. Эти медикаментозные интервенции проводятся эпизодически по мере необходимости, при развитии интенсивной ПА. Пациентам с ПР рекомендуется с целью купирования ПА назначать бензодиазепиновые анксиолитики (клоназепам, лоразепам, альпрозолам, диазепам) [10, 16, 28, 31, 33, 46, 64, 74, 77].

Также с целью снижения уровня тревоги и частоты ПА рекомендуется назначать небензодиазепиновые анксиолитики (буспирон) [1, 10, 57]. В научной литературе имеются данные как об эффективности препаратов данной группы, так и неэффективности в лечение ПР. В связи с этим целесообразно использовать эти препараты в сочетании с антидепрессантами.

В случаях недостаточного ответа на терапию антидепрессантами пациентам с ПР рекомендуется с целью снижения уровня тревоги и частоты ПА назначать атипичные антипсихотики в сочетании с антидепрессантами (оланзапин, арипипразол, респиридон, сульпирид) [10, 16, 37, 55, 64, 69, 70]. В большей части исследований изучалась эффективность антипсихотиков в отношении ПР при их сочетании с антидепрессантами с целью увеличения эффективности проводимой терапии. Имеются противоречивые данные в отношении кветиапина, который в ряде исследований не продемонстрировал эффективность. Отсутствуют доказательные исследования в отношении алемемазина. Однако в российской медицинской практике он традиционно применялся для лечения тревожных расстройств и купирования ПА.

Принципиальным аспектом алгоритма лечения ПР является длительность проводимой психофармакотерапии. Сокращение срока приема препаратов не позволяет добиться стойкой ремиссии, способствует увеличению рисков рецидива. Пациентам с ПР рекомендуемая длительность фармакотерапии — от 3 до 6 месяцев после наступления терапевтического эффекта от применяемой терапии с целью стабилизации эффекта и профилактики рецидивов [10, 17].

Пациентам с ПР при применении психотропных препаратов рекомендована оценка эффективности и переносимости терапии, которая проводится на 7–14–

28-й день психофармакотерапии и далее 1 раз в 4 недели до окончания курса лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения. При непереносимости или недостаточной эффективности проводится коррекция дозировок или смена препарата [3, 10, 17].

У пациентов с ПР при применении психотропных препаратов рекомендуется учитывать следующие побочные эффекты психофармакотерапии: седация, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение, нарушение координации, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, формирование зависимости и толерантности к препаратам и др. [10, 16, 20, 22, 33, 37, 59, 64, 69, 70]. В то же время адекватные дозировки и назначения лекарств строго по показаниям значительно снижают риск проявления побочных эффектов.

Рекомендуется предупредить пациента с ПР о возможном развитии побочных эффектов в начале приема психотропных препаратов для обеспечения комплаенса. В первые недели приема целесообразно наблюдать за больным, оценивая суицидные риски, возможное усиление тревожной симптоматики.

Вариант лечения следует выбирать индивидуально для каждого пациента с учетом психотропного и соматотропного действия препарата, возможных нежелательных явлений, психического и соматического статуса пациента, клинических характеристик заболевания.

Рекомендуемые дозы препаратов, уровень доказательности и сила рекомендаций для лечения ПР

Препарат	Рекомендуемая доза	Уровень убедительности	Уровень достоверности
СИОЗС			
Пароксетин**	20–40	A	1
Флуоксетин**#	20–60	B	2
Сертралин**	50–150	A	1
Флувоксамин#	50–150	B	2
Циталопрам	20–40	B	2
Эсциталопрам	10–20	B	2
Антидепрессанты из других групп			
Тразодон#	50–300	A	1
Агомелатин#	50–100	A	1
Венлафаксин#	75–225	B	2
Амитриптилин**#	75–150	B	2
Имипрамил	50–100	B	2
Кломипрамин**#	75–150	B	2
Небензодиазепиновые анксиолитики			
Гидроксизин**#	25–50	A	1

Препарат	Рекомендуемая доза	Уровень убедительности	Уровень достоверности
Буспирон	10–60	B	3
Этифоксин	50–200	B	2
Бензодиазепины			
Клоназепам	0,5–2	C	2
Альпразолам	0,25–0,75	B	2
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**#	0,5–2	C	3
Диазепам**	10–20	B	2
Лоразепам**	4–8	B	2
Нитразепам**	10–20	B	2
Нейролептики			
Сульпирид**#	200–400	A	1
Алимемазин	10–20	C	3
Тиоридазин**	20–40	B	2
Амисульперид#	100–200	B	2
Рисперидон#	2–6	B	2
Кветиапин#	200–600	B	2
Флупентиксол#	5–20	B	2
Перициазин	10–20	B	2
Трифлуперазин#	10–15	B	2

Алгоритм психофармакотерапии генерализованного тревожного расстройства

Данные современных научных исследований подтверждают высокую эффективность психофармакотерапии (препараты групп СИОЗС, бензодиазепиновых и небензодиазепиновых анксиолитиков, атипичных нейролептиков и др.) при лечении ГТР, хотя, учитывая хронический характер заболевания, стойкую генерализованную тревогу, высокую коморбидность с психическими и соматическими заболеваниями, подобрать эффективный курс терапии является непростой задачей. Проводимые исследования были ориентированы как на изучение эффективности монотерапии, так и на сочетанное применение различных групп препаратов. Подтверждена также эффективность различных методов психотерапии (когнитивно-поведенческой, динамической, релаксационной и др.) в лечении ГТР. Имеются исследования, показывающие высокую эффективность сочетанного применения психофармакотерапии и психотерапии, такая стратегия на сегодняшний день является более оптимальной для лечения ГТР, поскольку позволяет воздействовать как на биологические, так и на психологические и социальные мишени и в большей степени соответствует принципам персонализированного подхода и биопсихосоциальной концепции понимания заболеваний. Выбор стра-

тегии терапии и соотношение психофармакотерпии и психотерапии зависят от проявлений клинической симптоматики, этапа лечения, особенностей личности, установок и ожидания пациента, актуальных ресурсов и организационных возможностей и должен гибко оцениваться с учетом персонализированного подхода в каждом конкретном случае. Имеются показания и противопоказания как для психофармакологического, так и для психотерапевтического лечения. Они преимущественно связаны с состоянием пациента, побочными эффектами и организационными условиями [2, 10, 12, 14, 18, 23, 24, 27, 53, 72, 74, 75].

Пациентам с ГТР в качестве препаратов первой линии преимущественно рекомендуются селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин, эсциталопрам, циталопрам, флувоксамин, сертралин) и селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН) (венлафаксин, дулоксетин) с доказанной эффективностью. Доказаны эффекты трициклических антидепрессантов (кломипрамин) [2, 6, 10, 12, 14, 26, 27, 38, 43, 53, 64, 66, 72].

После установления диагноза ГТР пациентам в качестве первого курса в течение 4–6 недель рекомендуется начать либо проводить монотерапию СИОЗС, либо СИОЗСН, либо прегабалином. Монотерапия этими препаратами при лечении ГТР начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2–8 недель. При выраженной тревоге в начале лечения к СИОЗС и СИОЗСН можно добавить бензодиазепины на 2–4 недели, после купирования тревоги постепенно перейти к монотерапии. Нежелательно назначать трициклические антидепрессанты в пожилом возрасте. Не рекомендуется назначать СИОЗСН пациентам с гипертонической болезнью. К преимуществам этой группы препаратов при лечении ГТР относятся хороший профиль эффективность-переносимость-безопасность, возможность однократного приема, наличие долговременного эффекта от терапии; к недостаткам отсроченный эффект, возможный анксиогенный эффект в начале приема, необходимость титрации дозировки, негативное влияние на сексуальную функцию.

В случаях недостаточной эффективности монотерапии при лечении ГТР через 4–6 недель рекомендована смена препарата или использование комбинированных схем лечения. Возможно повышение дозы антидепрессанта до максимальной терапевтической, смена антидепрессанта или присоединение бензодиазепинов на более длительный период. При резистентных состояниях рекомендовано комбинирование различных антидепрессантов с прегабалином, буспироном или атипичными антипсихотиками. Ответом на терапию считается снижение общего балла по шкале тревоги Гамильтона на ≥ 50%, достижением ремиссии — балл ≤ 7 (The Hamilton Anxiety Rating Scale, сокр. HARS) [10, 12, 14, 19, 23, 25, 27–29, 50, 52, 64].

Пациентам с ГТР при доминировании в клинической картине соматических эквивалентов тревоги рекомендуется на первом этапе терапии назначать прегабалин [10, 14, 29, 50]. В клинических исследованиях подтвержден анксиолитический

эффект прегабалина, его влияние на психический, соматический и вегетативный компоненты тревоги, а также хорошая переносимость и высокий уровень безопасности. Анксиолитический эффект при приеме прегабалина достигается в течение первой недели приема препарата. В отличие от большинства антидепрессантов прегабалин не ингибирует ферменты цитохрома Р450 и не имеет негативных лекарственных взаимодействий с другими препаратами (напр., варфарином) и может применяться у больных ГТР и хроническими соматическими заболеваниями.

Пациентам с ГТР с выраженной тревогой и вегетативными нарушениями на первом этапе терапии рекомендуется краткосрочное применение бензодиазепинов, в большинстве случаев их целесообразно комбинировать с препаратами СИОЗС и СИОЗСН (диазепам, лоразепам, клоназепам, альпрозолам) [10, 12, 14, 19, 23, 24, 53, 72]. В резистентных случаях возможно увеличение длительности приема бензодиазепинов, что необходимо делать с осторожностью и под врачебным контролем.

Преимуществами бензодиазепинов при лечении ГТР являются быстрый эффект, хорошая переносимость, широкое терапевтическое окно — безопасность при передозировке. Учитывая, что антидепрессанты имеют отсроченный лечебный эффект, кратковременное назначение бензодиазепинов на первом этапе позволяет снизить интенсивность тревожной симптоматики. Перед назначением этой группы препаратов должен быть хорошо собран наркологический анамнез. Нецелесообразно их назначать пациентам с зависимостью или риском формирования зависимости от ПАВ. Также не рекомендуется назначать их пожилым пациентам в связи с увеличением риска нарушений координации и падений. Следует обратить внимание на комплаентность пациента — в некоторых случаях пациенты склонны превышать рекомендуемые дозировки, а также увеличивать рекомендуемы сроки лечения бензодиазепинами. Препараты группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут формировать зависимость и имеют синдром отмены при резком прекращении терапии. Поэтому длительность их применения должна быть ограничена 3–4 неделями. Длительность применения ограничивается также значимыми нежелательными эффектами — седацией, головокружением, нарушением координации, снижением концентрации внимания и запоминания, нарушением психомоторных функций, риском формирования зависимости/толерантности к препаратам, выраженным синдромом отмены, проявляющимся ухудшением состояния и усилением тревоги после прекращения приема — и поэтому должна ограничиваться короткими курсами (не более 4 недель). Нет доказательных исследований об эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина при лечении ГТР. Однако в российской медицинской практике он традиционно применялся для лечения и купирования тревожных расстройств.

Также можно применять в терапии ГТР небензодиазепиновые анксиолитики — гидроксизин, буспирон, трициклический антидепрессант — тразадон, агонист мелатонинергических рецепторов и антагонист серотониновых рецепто-

ров — агомелатин [10, 12, 14, 60]. При оценке соотношения риск/польза у этих препаратов по сравнению с бензодиазепинами имеется ряд преимуществ, в частности, отсутствие риска формирования зависимости и возможность длительного назначения. Особенно это следует иметь в виду при подозрении на коморбидную зависимость от ПАВ, в клинической беседе нередко эти пациенты стремятся минимизировать или скрыть от врача свой аддиктивный анамнез.

Пациентам с ГТР при неэффективности терапии антидепрессантами или их сочетания с бензодиазепинами рекомендуется назначение нейролептиков: кветиапин, клозапин, арипипразол, рисперидон, оланзапин, хлорпротиксен [10, 14, 23, 25–27, 52, 53]. В большей части исследований изучалась эффективность антипсихотиков в отношении ГТР при их сочетании с антидепрессантами с целью увеличения эффективности проводимой терапии. Имеются противоречивые данные в отношении квентиапина, который в ряде исследований не продемонстрировал эффективность. Отсутствуют доказательные исследования в отношении алемемазина. Однако в российской медицинской практике он традиционно применялся для лечения тревожных расстройств.

Учитывая хронический и рецидивирующий характер ГТР, рекомендуемая длительность терапии — не менее 6 месяцев после наступления терапевтического эффекта от применяемой терапии с целью стабилизации эффекта и профилактики рецидивов (однако в большинстве случаев целесообразен более длительный период лечения — 12 месяцев и более) [10, 14, 19, 53, 70].

При проведении психофармакотерапии пациентам с ГРТ необходимо оценивать эффективность и переносимость терапии на 7–14–28-й день и далее 1 раз в 4 недели до окончания курса лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения. При непереносимости или недостаточной эффективности проводится коррекция дозировок или смена препарата [3, 10, 14, 23, 72].

У пациентов с ГТР при применении психотропных препаратов рекомендуется учитывать следующие возможные побочные эффекты психофармакотерапии: седация, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение, нарушение координации, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, формирование зависимости и толерантности к препаратам и др. [10, 14, 25, 26, 53, 72]. В то же время адекватные дозировки и назначения лекарств строго по показаниям значительно снижают риск проявления побочных эффектов. Рекомендуется предупредить пациента с ГТР о возможном развитии побочных эффектов в начале приема психотропных препаратов для обеспечения комплаенса. В первые недели приема целесообразно наблюдать за больным, оценивая суицидные риски, возможное усиление тревожной симптоматики, изменения психического и соматического состояния.

Вариант лечения следует выбирать индивидуально для каждого пациента с учетом психотропного и соматотропного действия препарата, возможных нежелательных явлений, психического и соматического статуса пациента, клинических характеристик заболевания.

Рекомендуемые дозы препаратов, уровень доказательности и сила рекомендаций для лечения ГТР

Препарат	Рекомендуемая доза	Уровень доказательности	Сила рекомендаций
СИОС			
Пароксетин **	20–50	A	1
Эсциталопрам#	10–20	A	1
Сертралин**#	50–150	A	1
Флуоксетин**#	20–60	B	2
Циталопрам#	20–60	B	2
СИОЗСН			
Венлафаксин#	75–225	A	1
Дулоксетин#	60–120	A	1
Другие группы антидепрессантов			
Кломипрамин**#	75–200	A	2
Амитриптилин**#	75–200	B	2
Миртазапин#	30–60	B	2
Тразадон#	150–450	B	2
Агомелатин	25–50	B	2
Бензодиазепины			
Диазепам**#	10–20	A	1
Лоразепам**#	2–8	A	1
Бромдигидрохлорфенил-бензодиазепин**#	1–3	B	3
Нитразепам **	5–15	B	3
Альпразолам	0,25–0,75	B	2
Небензодиазепиновые средства			
Гидроксизин **	25–75	B	2
Зопиклон**#	7,5–14	B	3
Буспирон	20–40	B	2
Этифоксин	100–200	B	2
Нейролептики			
Кветиапин#	50–300	A	1
Хлорпротексен	30–150	B	2
Клозапин#	25–200	B	3
Тиоридазин**	30–90	B	2
Сульпирид**#	200–600	B	2
Противоэпилептические препараты			
Прегабалин**	150–600	A	2

Алгоритм психофармакотерапии тревожно-фобических расстройств

Данные современных научных исследований подтверждают эффективность как психофармакотерапии (препараты групп СИОЗС, бензодиазепиновых и небензодиазепиновых анксиолитиков, атипичных нейролептиков и др.), так и психотерапии (когнитивно-поведенческой, динамической, релаксационной и др.) в лечении ТФР. В отношении ТФР исследований эффективности фармакологических препаратов меньше, чем в отношении ПР и ГТР. Полученные данные в отношении многих препаратов показывают умеренную их эффективность при ТФР. Имеются исследования, показывающие эффективность сочетанного применения психофармакотерпии и психотерапии в лечении ТФР. В лечении ТФР психотерапия зачастую играет ведущую роль. Выбор стратегии терапии и соотношение психофармакотерпии и психотерапии зависят от проявлений клинической симптоматики, этапа лечения, особенностей личности, установок и ожидания пациента, актуальных ресурсов и организационных возможностей и должен гибко оцениваться с учетом персонализированного подхода в каждом конкретном случае. Имеются показания и противопоказания как для психофармакологического, так и для психотерапевтического лечения. Они преимущественно связаны с состоянием пациента, побочными эффектами и организационными условиями [4, 10, 18, 20, 26–28, 35, 40, 41, 45, 56, 58, 74, 76, 80].

Пациентам с ТФР рекомендуется назначать антидепрессанты из различных групп, в частности СИОЗС, СИОЗСН, венлафаксина, флувоксамин, миртазапин, тразодон, агомелатин, с целью снижения уровня тревоги, эмоционального напряжения и интенсивности фобических переживаний [6, 10, 20, 22, 38, 41, 42, 44, 48, 59, 71, 78, 80]. После установления диагноза в качестве первого курса целесообразно назначать СИОЗС либо венлафаксин. СИОЗС доказали свою эффективность в отношении рецидивов при ТФР, но уровень доказательств был умеренного качества. Имеются данные об эффективности ингибиторов моноаминоксидазы, хотя доказательства имеют недостаточно высокий уровень качества.

Терапия этими препаратами при ТФР начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических; анксиолитический эффект антидепрессантов развивается индивидуально в течение 2–8 недель. Поэтому на первом этапе лечения целесообразно применять комбинацию с бензодиазепинами, особенно при выраженной интенсивности фобических переживаний. К преимуществам антидепрессантов при лечении ТФР относятся хороший профиль эффективность-переносимость-безопасность, возможность однократного приема, наличие долговременного эффекта от терапии; к недостаткам отсроченный эффект, возможный анксиогенный эффект в начале приема, необходимость титрации дозировки, негативное влияние на сексуальную функцию. Однако на интенсивную фобическую тревогу, вызванную триггерной ситуацией, эти препараты оказывают умеренный или слабый эффект.

Пациентам с ТФР рекомендуется назначать бензодиазепиновые транквилизаторы: клоназепам, альпразолам с целью снижения уровня тревоги, эмоционального напряжения и интенсивности фобических переживаний [10, 26, 35, 46, 58, 77].

Прием бензодиазепинов в большей степени действует на фобическую тревогу. Их можно использовать эпизодически перед попаданием пациента в фобическую ситуацию (например, перед полетом при аэрофобии). Преимуществами бензодиазепинов при лечении ТФР являются быстрый эффект, хорошая переносимость, широкое терапевтическое окно — безопасность при передозировке. Перед назначением этой группы препаратов должен быть хорошо собран наркологический анамнез. Нецелесообразно их назначать пациентам с зависимостью или риском формирования зависимости от ПАВ. Также не рекомендуется назначать их пожилым пациентам в связи с увеличением риска нарушений координации и падений. Следует обратить внимание на комплаентность пациента — в некоторых случаях пациенты склонны превышать рекомендуемые дозировки. Препараты группы бензодиазепиновых анксиолитиков могут формировать зависимость и имеют синдром отмены при резком прекращении терапии. Поэтому длительность их применения должна быть ограничена 3–4 неделями. При назначении в комбинированной терапии вместе с антидепрессантами предпочтительно их назначать на первые недели терапии до начала эффективного действия антидепрессантов и потом отменять. Более длительная терапия бензодиазепиновыми транквилизаторами возможна при наличии резистентности к другим видам терапии. Нет доказательных исследований об эффективности бромдигидрохлорфенилбензодиазепина при ТФР. Однако в российской медицинской практике он традиционно применялся для лечения тревожных расстройств и купирования фобических приступов.

Пациентам с ТФР, учитывая отставленный эффект антидепрессантов, для быстрого воздействия на тревожную и фобическую симптоматику можно применять препараты из группы небензодиазепиновых анксиолитиков (гидроксизин, буспирон, этифоксин) [1, 10, 21, 56, 74]. В научной литературе имеются данные как об эффективности препаратов данной группы, так и неэффективности в лечение ТФР. В связи с этим целесообразно использовать эти препараты в сочетании с антидепрессантами.

С целью снижения тревоги, интенсивности фобических переживаний и воздействия на когнитивную составляющую тревожных и фобических нарушений пациентам с ТФР рекомендуется также назначать нейролептики: сульпирид, оланзапин, арипипразол, респеридон [10, 19, 21, 37]. В большей части исследований изучалась эффективность антипсихотиков в отношении ТФР при их сочетании с антидепрессантами с целью увеличения эффективности проводимой терапии. Некоторые исследования показали спорные результаты в отношении квентиапина, оланзапина.

Имеются данные об эффективности при ТФР прегабалина и антиконвульсантов, которые могут применяться с целью снижения уровня тревоги, эмоционального напряжения и интенсивности фобических переживаний [19, 42, 80].

Рекомендуемая длительность фармакотерапии при лечении ТФР — от 6 до 12 месяцев после наступления терапевтического эффекта от применяемой терапии с целью стабилизации эффекта и профилактики рецидивов [3, 10, 27, 71, 74].

При применении психотропных препаратов в лечении ТФР рекомендуется оценивать эффективность и переносимость терапии на 7–14–28-й день психофармакотерапии и далее 1 раз в 4 недели до окончания курса лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения. При непереносимости или недостаточной эффективности проводится коррекция дозировок или смена препарата [2, 21, 73, 76, 78–81].

Вариант лечения при ТФР следует выбирать индивидуально для каждого пациента с учетом психотропного и соматотропного действия препарата, возможных нежелательных явлений, психического и соматического статуса пациента, клинических характеристик заболевания. У пациентов с ТФР при применении психотропных препаратов рекомендуется учитывать следующие побочные эффекты психофармакотерапии: седация, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение, нарушение координации, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, формирование зависимости и толерантности к препаратам и др. [10, 20, 22, 28, 56, 64, 714]. В то же время адекватные дозировки и назначения лекарств строго по показаниям значительно снижают риск проявления побочных эффектов. Рекомендуется предупредить пациента о возможном развитии побочных эффектов в начале приема психотропных препаратов для обеспечения комплаенса. В первые недели приема целесообразно наблюдать за больным, оценивая суицидные риски, возможное усиление тревожной симптоматики.

Рекомендуемые дозы препаратов, уровень доказательности и сила рекомендаций для лечения тревожно-фобических расстройств

Препарат	Рекомендуемая доза	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
СИОЗС			
Пароксетин**	20–50	A	1
Флуоксетин**#	20–60	B	2
Сертралин**	50–150	A	1
Флувоксамин#	50–150	B	2
Циталопрам	20–40	B	2
Эсциталопрам	10–20	B	2
Антидепрессанты из других групп			
Миртазапин#	15–30	B	2
Тразодон#	50–300	B	2
Агомелатин#	50–100	B	2
Венлафаксин#	75–225	B	2
Амитриптилин**#	75–150	B	2
Кломипрамил**	75–150	B	2
Мапротилин#	75–150	B	2

Препарат	Рекомендуемая доза	Уровень убедительности рекомендаций	Уровень достоверности доказательств
Небензодиазепиновые анксиолитики			
Гидроксизин**#	25–50	B	2
Буспирон	10–60	B	3
Этифоксин	50–200	B	2
Золпидем	10–20	C	3
Зопиклон**#	7,5–15	C	3
Бензодиазепины			
Клоназепам#	0,5–2	C	2
Альпразолам	0,25–0,75	B	2
Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин**#	0,5–2	B	2
Диазепам**	10–20	B	2
Лоразепам**	4–8	B	2
Нитразепам**#	10–20	B	2
Нейролептики			
Сульпирид**#	200–400	B	2
Алимемазин	10–20	B	2
Тиоридазин	20–40	B	2
Кветиапин#	200–600	B	2

Качественная организация медицинской помощи пациентам с тревожными расстройствами невротического уровня (тревожно-фобическими, паническим, генерализованным тревожным расстройствами), с учетом основных тенденций изменения психофармакологических, психотерапевтических и реабилитационных стратегий, использование комплексных и интегративных подходов, привлечение для участия в лечении различных специалистов позволяет не только решать задачи повышения эффективности и скорейшего выздоровления пациентов, но и добиваться большей рентабельности терапии [10, 11, 17, 26–28, 64]. Подбор комбинированной, эффективной психофармакотерапии, основанный на результатах современных научных доказательных исследований, является важной составляющей персонализированного лечения тревожных расстройств невротического уровня.

Список литературы

1. *Васильева А. В., Караваева Т. А., Полторак С. В., Чехлатый Е. И.* Применение спитомина (буспирон) в комбинированной терапии панического расстройства // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2015. — Т. 115, № 11. — С. 63–71.

2. *Вельтищев Д. Ю., Марченко А. С.* Генерализованное тревожное расстройство: проблемы диагностики, прогноза и психофармакотерапии // Современная терапия психических расстройств. — 2013. — № 1. — С. 17–23.
3. *Голозубова К. Н., Погосова И. А.* Оценка эффективности фармакологических и психотерапевтических мероприятий в рамках коморбидных панических и депрессивных расстройств // Молодежный инновационный вестник. — 2017. — Т. 6, № 1. — С. 192–196.
4. *Домнина А. И., Мочалова А. С., Торопова А. И. и др.* Агорафобия // Современные научные исследования и инновации. — 2018. — № 12 (92). — С. 78.
5. *Залуцкая Н. М.* Генерализованное тревожное расстройство: от механизмов формирования к рациональной терапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2013. — № 3. — С. 99–111.
6. *Иванец Н. Н., Кинкулькина М. А., Авдеева Т. И.* Психофармакотерапия тревожных расстройств у больных пожилого возраста: эффективность, переносимость и современная роль лечения анксиолитиками // Социальная и клиническая психиатрия. — 2014. — Т. 24. — № 2. — С. 60–71.
7. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Полторак С. В. и др.* Критерии и алгоритм диагностики генерализованного тревожного расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2015. — № 3. — С. 124–130.
8. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Полторак С. В. и др.* Критерии и алгоритм диагностики панического расстройства // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2015. — № 2. — С. 3–9.
9. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Полторак С. В. и др.* Критерии и алгоритм диагностики тревожно-фобических расстройств // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2015. — № 4. — С. 117–122.
10. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Полторак С. В., Колесова Ю. П.* Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2016. — № 1. — С. 3–9.
11. *Караваева Т. А., Коцюбинский А. П.* Холистическая диагностика пограничных психических расстройств. — СПб.: СпецЛит, 2017. — 286 с.
12. *Костюкова Е. Г., Ладыженский М. Я.* Дифференцированная фармакотерапия генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2018. — № 1. — С. 45–52.
13. *Мартынихин И. А., Незнанов Н. Г.* Особенности диагностики генерализованного тревожного расстройства российскими психиатрами: результаты исследования с использованием оценки кратких клинических описаний // Современная терапия психических расстройств. — 2018. — № 4. — С. 51–59.
14. *Мосолов С. Н., Алфимов П. В.* Алгоритм биологической терапии генерализованного тревожного расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2015. — № 2. — С. 24–28.
15. *Погосова И. А.* Клинические и психологические особенности больных паническим расстройством и агорафобией // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2016. — № 3 (92). — С. 23–28.
16. *Потанин С. С., Бебуришвили А. А., Гантман М. В. и др.* Алгоритм биологической терапии панического расстройства // Современная терапия психических расстройств. — 2017. — № 3. — С. 33–43.
17. Психиатрия. Национальное руководство / под ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. — 2-е изд., перераб. и доп. — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. — 1008 с.

18. *Троицкий М. С., Токарев А. Р., Паньшина М. В.* Возможности немедикаментозной и лекарственной терапии тревожных расстройств (обзор литературы) // Вестник новых медицинских технологий. — 2018. — Т. 25. — № 1. — С. 61–70.
19. *Ammar G., Naja W. J., Pelissolo A. et al.* Treatment-resistant anxiety disorders: A literature review of drug therapy strategies / Encephale. — 2015. — Vol. 41 (3). — P. 260–265. — doi: 10.1016/j.encep.2013.11.002.
20. *Andrisano C., Chiesa A., Serretti A.* Newer antidepressants and panic disorder: A metaanalysis // International clinical psychopharmacology. — 2013. — Vol. 28, N 1. — P. 33–45.
21. *Arroll B., Wallace H. B., Mount V.* A systematic review and meta-analysis of treatments for acrophobia // Med. J. Aust. —2017. — Vol. 206 (6). — P. 263–267.
22. *Bakker A., van Balkom A. J., Spinhoven P.* SSRIs vs. TCAs in the treatment of panic disorder: a meta-analysis // Acta Psychiatrica Scandinavica. — 2002. — Vol. 106 (3). — P. 163–167. — doi: 10.1034/j.1600–0447.2002.02255.x
23. *Baldwin D., Woods R., Lawson R., Taylor D.* Efficacy of drug treatments for generalised anxiety disorder: systematic review and meta-analysis // BMJ. — 2011. —P. 342. — doi: https://doi.org/10.1136/bmj.d1199
24. *Baldwin D. S., Waldman S., Allgulander C.* Evidence-based pharmacotherapy of generalized anxiety disorder // Essential Evidence-Based Psychopharmacology / ed. by D. Stein, B. Lerer, S. M. Stahl. — Cambridge University Press, 2013. — Ch. 7. — P. 110–127. doi: https://doi.org/10.1017/CBO9780511910395.008
25. *Baldwin D. S., Waldman S. K.* Antipsychotic drugs in the treatment of generalized anxiety disorder // Int. J. Psychiat. Clin. Pract. — 2009. — Vol. 13 (Suppl.). — P. S10–S10. — https://www.ndcn.ox.ac.uk/publications/507094
26. *Bandelow B., Seidler-Brandler U., Becker A. et al.* Meta-analysis of randomized controlled comparisons of psychopharmacological and psychological treatments for anxiety disorders // World J. Biol. Psychiat. — 2007. — Vol. 8 (3). — P. 175–187.
27. *Bandelow B., Michaelis S., Wedekind D.* Treatment of anxiety disorders // Dialogues Clin. Neurosci. — 2017. — Vol. 19 (2). — P. 93–107.
28. *Bandelow B., Zohar J., Hollander E. et al.* Рекомендации всемирной федерации сообществ биологической психиатрии (WFSBP) по фармакотерапии тревоги, обсессивно-компульсивного и посттравматического расстройств // Современная терапия психических расстройств. — 2011. — № 3. — С. 33–40.
29. *Bech P.* Dose-response relationship of pregabalin in patients with generalized anxiety disorder. A pooled analysis of four placebo-controlled trials // Pharmacopsychiatry. — 2007. — Vol. 40 (4). — P. 163–168. — doi: 10.1055/s-2007-984400
30. *Beşirli A.* The relationship between impulsivity and panic disorder-agoraphobia: the role of affective temperament // Psychiatry Research. — 2018. — Vol. 264. — P. 169–174.
31. *Bighelli I., Trespidi C., Castellazzi M. et al.* Antidepressants and benzodiazepines for panic disorder in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016. — Vol. 12 (9). — CD011567. — doi: 10.1002/14651858.CD011567.pub2
32. *Bighelli I., Borghesani A., Barbui C.* Is the efficacy of antidepressants in panic disorder mediated by adverse events? A mediational analysis // PLoS One. — 2017. — Vol. 12 (6). — Article: e0178617. — https://doi.org/10.1371/journal.pone.0178617
33. *Breilmann J., Girlanda F., Guaiana G. et al.* Benzodiazepines versus placebo for panic disorder in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2019. — Issue 3. — Art. No.: CD010677. — doi: 10.1002/14651858.CD010677.pub2.
34. *Brühl A. B., Delsignore A., Komossa K. et al.* Neuroimaging in social anxiety disorder — a meta-analytic review resulting in a new neurofunctional model // Biobehav. Rev. — 2014. — Vol. 47. — P. 260–280. — doi: 10.1016/j.neubiorev.2014.08.003.

35. *Caldirola D., Alciati A., Riva A., Perna G.* Are there advances in pharmacotherapy for panic disorder? A systematic review of the past five years // Expert Opin. Pharmacother. — 2018. — Vol. 19 (12). — P. 1357–1368. — doi: 10.1080/14656566.2018.1504921.
36. *Chen K., Wang N., Zhang J. et al.* Is the Val66Met polymorphism of the brain-derived neurotrophic factor gene associated with panic disorder? A meta-analysis // Asia-Pacific Psychiatry. — 2017. — Vol. 9 (2). — P. 1–7. — doi: 10.1111/appy.12228.
37. *Chen M. H., Tsai S. J.* Treatment-resistant panic disorder: clinical significance, concept and management // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2016. — Vol. 70. — P. 219–226. — doi: 10.1016/j.pnpbp.2016.02.001.
38. *Cipriani A., Furukawa T. A., Salanti G. et al.* Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. — 2009. — Vol. 28. — N 373 (9665). — P. 746–758. — doi: 10.1016/S0140-6736 (09) 60046-5.
39. *Cremers H. R., Roelofs K.* Social anxiety disorder: a critical overview of neurocognitive research // Wiley Interdiscip. Rev. Cogn. Sci. — 2016. — Vol. 7 (4). — P. 218–232. — doi: 10.1002/wcs.1390.
40. *Cuijpers P., Sijbrandij M., Koole S. L. et al.* Добавление психотерапии к антидепрессантам при депрессивных и тревожных расстройствах: метаанализ // Всемирная психиатрия. — 2014. — Vol. 01. — P. 56–66.
41. *Curtiss J., Andrews L., Davis M. et al.* A meta-analysis of pharmacotherapy for social anxiety disorder: an examination of efficacy, moderators, and mediators // Expert Opin. Pharmacother. — 2017. — Vol. 18 (3). — P. 243–251. — doi: 10.1080/14656566.2017.1285907
42. *Davis M. L., Smits J. A., Hofmann S. G.* Update on the efficacy of pharmacotherapy for social anxiety disorder: a meta-analysis // Expert Opin Pharmacother. — 2014. — Vol. 15 (16). — P. 2281–2291. — doi: 10.1517/14656566.2014.955472
43. *De Vries Y. A., de Jonge P., van den Heuvel E. et al.* Influence of baseline severity on antidepressant efficacy for anxiety disorders: meta-analysis and meta-regression // Br. J. Psychiatry. — 2016. — Vol. 208 (6). — P. 515–521. — doi: 10.1192/bjp.bp.115.173450
44. *de Vries Y. A., Roest A. M., Burgerhof J. G. M. et al.* Initial severity and antidepressant efficacy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder: An individual patient data meta-analysis // Depress Anxiety. — 2018. — Vol. 35 (6). — P. 15–522. — doi: 10.1002/da.22737.
45. *Eaton W. W., Bienvenu O. J., Miloyan B.* Specific phobias // Lancet Psychiatry. — 2018. — Vol. 5 (8). — P. 678–686. — doi: 10.1016/S2215–0366 (18) 30169-X.
46. *Freire R. C., Amrein R., Mochcovitch M. D. et al.* A 6-Year Posttreatment Follow-up of Panic Disorder Patients: Treatment With Clonazepam Predicts Lower Recurrence Than Treatment With Paroxetine // J. Clin. Psychopharmacol. — 2017. — Vol. 37 (4). — P. 429–434. — doi: 10.1097/JCP.0000000000000740.
47. *Fujii K., Suzuki T., Mimura M., Uchida H.* Psychological dependence on antidepressants in patients with panic disorder: a cross-sectional study // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2017. — Vol. 32 (1). — P. 36–40. — doi: 10.1097/YIC.0000000000000143
48. *Furukawa T. A., Watanabe N., Churchill R. et al.* Combined psychotherapy plus antidepressants for panic disorder withor without agoraphobia // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2007. — Issue 1. Art. No.: CD004364. — doi: 10.1002/14651858.CD004364.pub2
49. *Garcia R.* Neurobiology of fear and specific phobias // Learn Mem. — 2017. — Vol. 24 (9). — P. 462–471. — doi: 10.1101/lm.044115.116
50. *Generoso M. B., A. P. Trevizol. S. Kasper et al.* Pregabalin for generalized anxiety disorder: an updated systematic review and meta-analysis // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2017. — Vol. 32 (1). — P. 49–55.
51. *Harber L., Hamidian R., Bani-Fatemi A. et al.* Meta-Analysis of Neuropsychological Studies in Panic Disorder Patients: Evidence of Impaired Performance during the Emotional Stroop Task // Neuropsychobiology. — 2019. — Vol. 78 (1). — P. 7–13. — doi: 10.1159/000496623.

52. *Hershenberg R., Gros D. F., Brawman-Mintzer O.* Role of atypical antipsychotics in the treatment of generalized anxiety disorder // CNS Drugs. — 2014. — Vol. 28 (6). — P. 519–533. — doi: 10.1007/s40263-014-0162-6.
53. *Hidalgo R. B., Tupler L. A., Davidson J. R.* An effect-size analysis of pharmacologic treatments for generalized anxiety disorder // J. Psychopharmacol. — 2007. — Vol. 21 (8). — P. 864–872. — doi: 10.1177/0269881107076996
54. *Hoehn-Saric R., McLeod D. R., Funderburk F., Kowalski P.* Somatic symptoms and physiologic responses in generalized anxiety disorder and panic disorder: An ambulatory monitor study // Archives of General Psychiatry. — 2004. — Vol. 61 (9). — P. 913–921. — doi: 10.1001/archpsyc.61.9.913
55. *Hoge E. A., Worthington J. J., Kaufman Sripada R., Delong H. R.* Aripiprazole as augmentation treatment of refractory generalized anxiety disorder and panic disorder // CNS spectrums. — 2008. — Vol. 13 (6). — P. 522–527. — doi: 10.1017/S109285290001676X
56. *Hyett M. P., McEvoy P. M.* Social anxiety disorder: looking back and moving forward // Psychol. Med. — 2018. — Vol. 48 (12). — P. 1937–1944. — doi: 10.1017/S0033291717003816
57. *Imai H., Tajika A., Chen P. et al.* Azapirones versus placebo for panic disorder in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2014. — Is. 9. — Art. No.: CD010828. — doi: 10.1002/14651858.CD010828.
58. *Imai H., Tajika A., Chen P. et al.* Psychological therapies versus pharmacological interventions for panic disorder with or without agoraphobia in adults // Cochrane Database Syst. Rev. — 2016. — Vol. 12 (10) — CD011170. — doi: 10.1002/14651858.CD011170.pub2
59. *Jakubovski E., Johnson J. A., Nasir M. et al.* Systematic review and meta-analysis: Dose-response curve of SSRIs and SNRIs in anxiety disorders // Depress. Anxiety. — 2019. — Vol. 36 (3). — P. 198–212. — doi: 10.1002/da.22854
60. *Lader M., Scotto J.-C.* Многоцентровое сравнительное исследование гидроксизина, буспирона и плацебо двойным слепым методом у больных с генерализованными тревожными состояниями (расширенный реферат) // Психиатрия и психофармакотерапия: журн. им. П. Б. Ганнушкина. — 2002. —№ 2. — С. 76–78.
61. *Lawrence P. J., Murayama K., Creswell C.* Systematic Review and Meta-Analysis: Anxiety and Depressive Disorders in Offspring of Parents With Anxiety Disorders // J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry. — 2019. — Vol. 58 (1). — P. 46–60. — doi: 10.1016/j.jaac.2018.07.898..
62. *Liu H., Li X., Han B., Liu X.* Effects of cognitive bias modification on social anxiety: A meta-analysis // PLoS One. — 2017. — T. 6. — Vol. 12 (4). — e0175107. — doi: 10.1371/journal.pone.0175107.
63. *Maron E., Nutt D.* Biological markers of generalized anxiety disorder // Dialogues Clin. Neurosci. — 2017. — Vol. 19 (2) — P. 147–158. — http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5573559
64. *Perna G., Alciati A., Riva A. et al.* Long-Term Pharmacological Treatments of Anxiety Disorders: An Updated Systematic Review // Curr. Psychiatry Rep. — 2016. — Vol. 18 (3). — P. 23. — doi: 10.1007/s11920–016–0668–3
65. *Piccirillo M. L., Taylor Dryman M., Heimberg R. G.* Safety Behaviors in Adults With Social Anxiety: Review and Future Directions // Behav. Ther. — 2016. — Vol. 47 (5). — P. 675–687. — doi: 10.1016/j.beth.2015.11.005.
66. *Roles S.* The largest meta-analysis of pharmaceutical treatments of Generalised Anxiety Disorder consolidates current knowledge and reveals convincing effectiveness of Venlafaxine // Evid. Based Nurs. — 2019. — Vol. 28. — pii: ebnurs-2019-103111. — doi: 10.1136/ebnurs-2019-103111. [Epub ahead of print].
67. *Samra C. K., Abdijadid S.* Specific Phobia // StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing, 2019.
68. *Scaini S., Belotti R., Ogliari A.* Genetic and environmental contributions to social anxiety across different ages: a meta-analytic approach to twin data // J. Anxiety Disord. — 2014. — Vol. 28 (7). — P. 650–656. — doi: 10.1016/j.janxdis.2014.07.002

69. *Sepede G., De Berardis D., Gambi F. et al.* Olanzapine augmentation in treatment resistant panic disorder: a 12-week, fixed-dose, open-label trial // Journal of Clinical Psychopharmacology. — 2006. — Vol. 26 (1). — P. 45–49.
70. *Simon N. M., Hoge E. A., Fischmann D. et al.* An open-label trial of risperidone augmentation for refractory anxiety disorders // The Journal of Clinical Psychiatry. — 2006. — Vol. 67 (3). — P. 381–385. — doi: 10.4088/jcp.v67n0307
71. *Singewald N., Schmuckermair C., Whittle N. et al.* Pharmacology of cognitive enhancers for exposure-based therapy of fear, anxiety and trauma-related disorders // Pharmacol. Ther. — 2015. — Vol. 149. — P. 150–190. — doi: 10.1016/j.pharmthera.2014.12.004.
72. *Starcevic V.* Generalized anxiety disorder: Psychopharmacotherapy update on a common and commonly overlooked condition // Australasian Psychiatry. — 2015. — Vol. 23 (4). — P. 338–342. — doi: 10.1177/1039856215587233.
73. *Stein M. B., Chen C. Y., Jain S. et al.* Genetic risk variants for social anxiety // Am. J. Med.Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2017. — Vol. 174 (2). — P. 120–131. — doi: 10.1002/ajmg.b.32520.
74. *Swift J. K., Greenberg R. P., Tompkins K. A., Parkin S. R.* Treatment refusal and premature termination in psychotherapy, pharmacotherapy, and their combination: A meta-analysis of head-to-head comparisons // Psychotherapy Theory Research & Practice. — 2017. — Vol. 54 (1). — P. 47–57. — doi: 10.1037/pst0000104.
75. *Tyrer P., Baldwin D.* Generalised anxiety disorder // Lancet. — 2006. — Vol. 16, N 368 (9553). — P. 2156–2166. — doi: 10.1016/S0140–6736 (06) 69865–6
76. *Wang Z., Whiteside S. P. H., Sim L. et al.* Comparative Effectiveness and Safety of Cognitive Behavioral Therapy and Pharmacotherapy for Childhood Anxiety Disorders: A Systematic Review and Meta-analysis // JAMA Pediatr. — 2017. — Vol. 171 (11). — P. 1049–1056. — doi: 10.1001/jamapediatrics.2017.3036.
77. *Watanabe N., Churchill R., Furukawa T. A.* Combined psychotherapy plus benzodiazepines for panic disorder // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2009. — Issue 1. — Art. No.: CD005335. — doi: 10.1002/14651858.CD005335.pub2
78. *Williams T., Hattingh C. J., Kariuki C. M. et al.* Pharmacotherapy for social anxiety disorder (SAnD) // Cochrane Database Syst Rev. — 2017. — Vol. 10. — CD001206. — doi: 10.1002/14651858.CD001206.pub3. Review
79. *Wu Y., Zhong Y., Ma Z. et al.* Gray matter changes in panic disorder: A voxel-based meta-analysis and meta-analytic connectivity modeling // Psychiatry Res. Neuroimaging. — 2018. — Vol. 30 (282). — P. 82–89. — doi: 10.1016/j.pscychresns.2018.09.009.
80. *Yuchen Li, Yajing M., Minlan Y. et al.* Therapy for Adult Social Anxiety Disorder: A Meta-Analysis of Functional Neuroimaging Studies // J. Clin. Psychiatry. — 2016. — Vol. 77 (11). — e1429-e1438. — doi: 10.4088/JCP.15r10226

Список сокращений

ГТР — генерализованное тревожное расстройство

ПА — паническая атака

ПР — паническое расстройство

ТФР — тревожно-фобические расстройства

** — ЖНВЛП — препарат входит в список «Жизненно необходимые и важнейшие лекарственные препараты»

— в инструкции по применению не указано данное заболевание или расстройство

ДИАГНОСТИКА И ТЕРАПИЯ ПОСТТРАВМАТИЧЕСКОГО СТРЕССОВОГО РАССТРОЙСТВА В КЛИНИКЕ ПОГРАНИЧНЫХ РАССТРОЙСТВ И СОМАТИЧЕСКОЙ МЕДИЦИНЕ

А. В. Васильева, Т. А. Караваева, Е. П. Лукошкина

ВВЕДЕНИЕ

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) как нозологическая единица впервые появилось в третьем издании «Диагностического и статистического руководства психических расстройств» DSM-III в 1980 году и рассматривалось в рамках невротических расстройств («невроз тревоги», «транзиторные ситуационные расстройства»). В предшествующих изданиях (DSM-I; APA, 1952) вошла категория с первичными стрессовыми реакциями, характеризуемая тем, что человек подвергся экстремальному эмоциональному и физическому стрессу, такому, например, как война. Из DSM-II (APA, 1968) данная категория была удалена, и стресс, связанный с войной, описывался в контексте адаптивных реакций жертвы. В 1980 г. было опубликовано DSM-III (APA, 1980), в 1994 г. в свет вышло новое «Диагностическое и статистическое руководство психических расстройств» четвертого издания (DSM-IV; APA, 1994), куда вошло современное клиническое определение ПТСР, с внесенными изменениями [9]. В 2013 г. вышло 5-е издание «Диагностическое и статистическое руководство психических расстройств» ((DSM-V; APA, 2013), где ПТСР из раздела «Тревожные расстройства» перешло в новый раздел «Расстройства, связанные с травмой и стрессором» («trauma and stressor-related disorders») [20].

В отечественной психиатрии диагноз ПТСР появляется впервые в МКБ-10 (Психические расстройства и расстройства поведения, 1998). В ней в дополнение к острой реакции на стресс и расстройству адаптации были выделены два новых расстройства: F43.1 «Посттравматическое стрессовое расстройство» (ПТСР) и F62.0 «хроническое изменение личности после переживания экстремальной ситуации», которые могли возникать вследствие воздействия стресса экстремального характера (например, пыток или пребывания в концентрационных лагерях). В версии МКБ-11, представленной на Всемирной ассамблее здравоохранения в 2019 г. в Женеве, которая вступит в силу 1 января 2022 г., появились следующие изменения: введено название раздела «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом» (disorders specifically associated with stress) вместо существующей рубрики F.43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации», относящейся к разделу F40–F48 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» МКБ-10, а также выделен новый диагноз «комплексное посттравматическое стрессовое расстройство», являющийся аналогом диагностической единицы «хроническое изменение личности после переживания катастрофы» согласно МКБ-10 [8].

ПТСР является экзогенным психическим расстройством, его развитие связано с мощным психотравмирующим воздействием, так, его диагностируют при сексу-

альном насилии, стихийных бедствиях, у пострадавших при совершении террористических актов, у переживших концентрационные лагеря, у беженцев, при техногенных катастрофах, при автокатастрофах [5, 7–9, 11, 17–20, 22, 32, 33, 45].

На сегодняшний день в пусковые факторы ПТСР вошли и другие события, такие как насилие в семье и сексуальные злоупотребления, госпитализации в связи с серьезными травмами, тяжелыми соматическими заболеваниями, в том числе онкологическими [15, 37, 40, 47, 51].

Диагноз жизнеугрожающего, инвалидизирующего заболевания является мощным стрессогенным фактором, приводящим к срыву адаптационных механизмов, истощению психологических ресурсов психического и физического здоровья пациента. Сам факт болезни и информация о предстоящем лечении запускают целый ряд переживаний и вызывают сильнейший психологический дистресс у каждого человека, что при дефиците механизмов совладания может приводить к развитию ПТСР [1–4, 6, 12, 26].

Специфические симптомы, проявляющиеся в чувстве беспомощности, растерянности, вторжении пугающих образов, стойких руминациях о прогрессировании заболевания могут в значительной степени влиять на совладание с соматическим заболеванием. Диссоциативные симптомы, обусловленные воздействием психотравмы, препятствуют своевременному обращению за помощью, нарушают комплаенс пациентов [13, 14]. Неблагоприятное влияние ПТСР на клинический и социальный прогноз соматических заболеваний обуславливает значимость выделения факторов риска развития данной патологии.

ТЕРМИНЫ И ОПРЕДЕЛЕНИЯ

Виртуальная реальность (ВР, англ. *virtual reality*, VR, искусственная реальность) — созданный техническими средствами мир, передаваемый человеку через его ощущения зрение, слух, осязание и другие. Виртуальная реальность имитирует как воздействие, так и реакции на воздействие. Для создания убедительного комплекса ощущений реальности компьютерный синтез свойств и реакций виртуальной реальности производится в реальном времени.

Интрузия (позднелатинское *intrusio* — внедрение, от лат. *intrudo* — вталкивать) — вторжение, наплыв, непроизвольное (непрошенное) повторное переживание травматических событий, ощущения, что травматическое событие возвращается как будто наяву (в форме иллюзий, галлюцинаций, флешбэков, ночных кошмаров), развивающееся по неосознаваемым ассоциативным связям и вызывающее сильный психологический дистресс и может сопровождаться соответствующим поведением. Частые триггеры — обстоятельства, символизирующие травматические события или имеющие с ними сходство (к примеру, годовщина травмы, новогодние фейерверки для комбатантов).

Паническая атака (паника) представляет собой непредсказуемый, мучительный для больного приступ тяжелой, ярко выраженной тревоги, сопровождаемый

страхом или беспокойством в сочетании с различными вегетативными (соматическими) симптомами.

Психотерапия — это система лечебного воздействия на психику человека, а через психику и посредством нее на весь организм человека.

Психофармакотерапия — это применение психотропных лекарственных средств в лечении психических расстройств.

Тревога — отрицательно окрашенная эмоция, выражающая ощущение неопределенности, ожидание негативных событий, трудноопределимые предчувствия. В отличие от причин страха, причины тревоги обычно не осознаются, но она предотвращает участие человека в потенциально вредном поведении, или побуждает его к действиям по повышению вероятности благополучного исхода событий.

Стресс (от англ. *stress* «нагрузка, напряжение; состояние повышенного напряжения») — совокупность неспецифических адаптационных (нормальных) реакций организма на воздействие различных неблагоприятных факторов-стрессоров (физических или психологических), нарушающее его гомеостаз, а также соответствующее состояние нервной системы организма (или организма в целом). В медицине, физиологии, психологии выделяют положительную (*эустресс* от др.-греч. εὖ — «хорошо») и отрицательную (*дистресс* от др.-греч. Δυσ «потеря») формы стресса.

Флешбэк (англ. *flashback*) — в общеупотребительном смысле возврат в прошлое, переживание чувств, эмоций, ощущений, ситуации из прошлого. Термин заимствован из киноискусства, где он означает отклонение от повествования в прошлое; сюжетная линия прерывается и мы наблюдаем действия, которые происходили ранее. Чаще всего обратный кадр объясняет поступки и действия героев повествования, раскрывает их мысли, движимые идеи. В психиатрии флешбэк — это диссоциативное обратное видение, спонтанное реалистичное воспоминание травматических событий. В наркологии флешбэки проявляются спонтанными краткосрочными рецидивами симптоматики острой интоксикации в отсутствии факта употребления психоактивного вещества.

Экспозиция — методика психотерапии, которая заключается в регулярном столкновении лицом к лицу со своими неприятными переживаниями (мыслями, эмоциями, телесными сенсациями) — начиная с тех, что вызывают легкую тревогу, и постепенно приближаясь к наиболее трудно переносимым. Постепенная экспозиция проблемным условным стимулом с предотвращением стандартного ответа, обеспечивавшего подкрепление, приводит к преодолению ранее самоподкреплявшегося ограничительного поведения. Основная цель — это превенция избегания для получения опыта необоснованности тревожных опасений.

Критерии диагностики в действующих классификациях и в МКБ-11. Диагностические критерии ПТСР согласно МКБ-10 и DSM-IV

В МКБ-10 посттравматическое стрессовое расстройство входит в раздел «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (рубрики F40–F48), где «Посттравматическое стрессовое расстройство» составляет рубри-

ку F43.1. Согласно МКБ-10, посттравматическое стрессовое расстройство «возникает как отставленная и затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию... исключительно угрожающего или катастрофического характера, которая может вызвать дистресс почти у каждого человека». Таким образом, подчеркиваются две его особенности: отчетливо психогенная природа расстройства и выходящая за рамки обычного человеческого опыта тяжесть психотравмы.

Согласно критериям DSM-IV, диагноз посттравматического стрессового расстройства ставится, если, во-первых, человек был очевидцем или участником ситуации, в которой есть смерть, угроза жизни, смертельно опасное ранение или угроза физической целостности, либо он как-то иначе столкнулся с такой ситуацией. Во-вторых, индивид в ответ на это событие должен испытывать выраженную беспомощность, страх или ужас. Следовательно, событие считается психотравмирующим, если имеет место смерть, серьезное повреждение или угроза смерти либо повреждения, а также при наличии в спектре переживаний индивида в ответ на событие выраженного негативного аффекта. Под действием психотравмы у индивида утрачивается способность думать, прорабатывать, сглаживать негативный опыт, искать возможность выхода из сложившейся ситуации из-за интенсивности психотравмирующего воздействия, подрывается чувство базовой безопасности и представления о предсказуемости происходящего. Травматичность стрессового события определяется его внезапностью, угрозой для идентичности и глобальным характером воздействия.

Симптоматические критерии ПТСР можно разделить на три большие категории:

- повторяющееся переживание травмирующего события (навязчивые воспоминания, флешбэк);
- избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме (фактическое избегание, эмоциональная отстраненность, ограничительное поведение);
- чрезмерное физиологическое возбуждение (бессонница, повышенная реакция испуга, гипервигилитет — сверхнастороженность).

Диагностические критерии ПТСР по DSM-IV требуют, чтобы присутствовало минимальное число признаков из каждой группы (один или более признаков вторжения; три или более признака избегания; два или более признака физиологического возбуждения). Согласно МКБ-10, симптомы должны возникать в течение 6 месяцев после травматического события (табл. 1) [30].

Таблица 1

Диагностические рекомендации МКБ-10, ИДК-10 и DSM-IV

Диагностические рекомендации МКБ-10	Исследовательские диагностические критерии ИДК-10	Критерии DSM-IV
Критерий стрессора		
1. Событие или ситуация исключительно	А. 1. Событие или ситуация исключительно	1. Индивид был участником, свидетелем либо столкнулся с событием (событиями),

Диагностические рекомендации МКБ-10	Исследовательские диагностические критерии ИДК-10	Критерии DSM-IV
угрожающего или катастрофического характера. 2. Способно вызвать общий дистресс почти у любого индивидуума	угрожающего или катастрофического характера. 2. Способно вызвать общий дистресс почти у любого индивидуума	которые включают смерть или угрозу смерти, или угрозу серьезных повреждений, или угрозу физической целостности других людей (либо собственной). 2. Реакция индивида включает интенсивный страх, беспомощность или ужас
Симптоматические критерии		
Необходимый симптом 1. Стойкие воспоминания или «оживление» стрессора в навязчивых реминисценциях, ярких воспоминаниях или повторяющихся снах *Другие типичные симптомы* 2. Чувство «онемения» и эмоционального притупления, отрешенности от окружающих, невосприимчивости к окружающему, ангедонии 3. Избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме *Общие симптомы* 4. Гипервозбуждение, реации повышенной бдительности, бессонница, повышенная реакция испуга 5. Тревога и депрессия *Редкие симптомы* 6. Острые вспышки страха, паники или агрессии, вызванные воспоминаниями о травме	B. Стойкие воспоминания или «оживление» стрессора в навязчивых реминисценциях, ярких воспоминаниях или повторяющихся снах, либо повторное переживание горя при воздействии ситуаций, напоминающих или ассоциирующихся со стрессором. C. Больной должен обнаруживать фактическое избегание или стремление избежать обстоятельств, напоминающих либо ассоциирующихся со стрессором. D. Любое из двух: 1. Психогенная амнезия, либо частичная, либо полная, в отношении важных аспектов периода воздействия стрессора. 2. Стойкие симптомы повышения психологической чувствительности или возбудимости (не наблюдавшиеся до действия стрессора), представленные любыми двумя из следующих: a) затруднения засыпания или сохранения сна; b) раздражительность или вспышки гнева; c) затруднения концентрации внимания; d) повышение уровня бодрствования;	A. Травматическое событие настойчиво повторяется в переживании одним (или более) из следующих способов. 1. Повторяющееся и навязчивое воспроизведение события, соответствующих образов, мыслей и восприятий, вызывающее тяжелые эмоциональные переживания. Примечание: у маленьких детей может появиться постоянно повторяющаяся игра, в которой проявляются темы или аспекты травмы. 2. Повторяющиеся тяжелые сны о событии. *Примечание:* у детей могут возникать ночные кошмары, содержание которых не сохраняется. 3. Такие действия или ощущения, как если бы травматическое событие происходило вновь (включает ощущения «оживания» опыта, иллюзии, галлюцинации и диссоциативные эпизоды — «флешбэк»-эффекты, включая те, которые появляются в состоянии интоксикации или в просоночном состоянии). *Примечание:* у детей может появляться специфичное для травмы повторяющееся поведение. 4. Интенсивные тяжелые переживания, которые были вызваны внешней или внутренней ситуацией, напоминающей о травматических событиях или символизирующей их. 5. Физиологическая реактивность в ситуациях, которые внешне или внутренне символизируют аспекты травматического события. B. Постоянное избегание стимулов, связанных с травмой, и numbing — блокировка эмоциональных реакций, оцепенение (не наблюдалось до травмы). Определяется по наличию трех (или более) из перечисленных ниже особенностей.

Диагностические рекомендации МКБ-10	Исследовательские диагностические критерии ИДК-10	Критерии DSM-IV
	е) усиленный рефлекс четверохолмия	1. Усилия по избеганию мыслей, чувств или разговоров, связанных с травмой. 2. Усилия по избеганию действий, мест или людей, которые пробуждают воспоминания о травме. 3. Неспособность вспомнить о важных аспектах травмы (психогенная амнезия). 4. Заметно сниженный интерес или участие в ранее значимых видах деятельности. 5. Чувство отстраненности или отделенности от остальных людей. 6. Сниженная выраженность аффекта (неспособность, например, к чувству любви). 7. Чувство отсутствия перспективы в будущем (например, отсутствие ожиданий по поводу карьеры, женитьбы, детей или пожелания долгой жизни). C. Постоянные симптомы возрастающего возбуждения (которые не наблюдались до травмы). Определяются по наличию по крайней мере двух из нижеперечисленных симптомов. 1. Трудности с засыпанием или плохой сон (ранние пробуждения). 2. Раздражительность или вспышки гнева. 3. Затруднения с сосредоточением внимания. 4. Повышенный уровень настороженности, гипербдительность, состояние постоянного ожидания угрозы. 5. Гипертрофированная реакция испуга
Временное ограничение		
Симптомы должны возникать в течение **6 месяцев** после травматического события	Симптомы должны возникать в течение **6 месяцев** после травматического события	Симптомы присутствуют не менее чем **1 месяц**
Критерий инвалидности		
Нет	Нет	Расстройство вызывает клинически значимое тяжелое эмоциональное состояние или нарушения в социальной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности
Дифференциальная диагностика		
1. Острая реакция на стресс (F43.0). 2. Хроническое изменение личности после		1. Острое стрессовое расстройство (продолжительность до 4 недель). 2. Нарушение адаптации (менее серьезный стрессор или другой характер симптомов).

Диагностические рекомендации МКБ-10	Исследовательские диагностические критерии ИДК-10	Критерии DSM-IV
переживания катастрофы (F62.0). 3. Расстройство приспособительных реакций (F43.2)		3. Расстройство настроения или другое тревожное расстройство (симптомы избегания, онемения или гиперактивности, присутствующие до воздействия стрессора). 4. Другие расстройства с навязчивыми мыслями или нарушениями восприятия (например, обсессивно-компульсивное расстройство, шизофрения, другие психотические расстройства, расстройства, вызванные психоактивными веществами)

ПТСР в DSM-IV и DSM-V

В 5-м издании Диагностического и статистического руководства психических расстройств имеются определенные изменения как места ПТСР в классификации, так и ряда критериев. Так, сам диагноз ПТСР из раздела «Тревожные расстройства» перешел в новый раздел «Расстройства, связанные с травмой и стрессором» («trauma and stressor-related disorders»). Главным условием включения в этот раздел является воздействие травматического или стрессового события в качестве диагностического критерия. Необходимыми критериями для включения в этот раздел служат также следующие симптомы: выражение беспокойства и/или страха, ангедония и дисфория, гнев или другие проявления агрессии, диссоциативные симптомы [20].

В DSM-V были внесены следующие изменения в диагностические критерии ПТСР:

1. Три кластера (B, C и D) симптомов ПТСР в DSM-IV теперь разделены на четыре кластера (B, C, D и E): B — навязчивое воспроизведение травматического события («intrusion»), C — избегание травматического события («avoidance»), D — негативные последствия для когнитивной сферы и настроения, а также E — повышенное возбуждение и реактивность. Таким образом, критерий C в DSM-IV (избегание и блокировка эмоций) был разделен на два критерия: C (избегание) и D (негативные последствия для когнитивной сферы и настроения).

2. Три новых симптома были добавлены:

— в критерий D — стойкое и неадекватное обвинение себя и других, а также пониженное настроение.

— в критерий E — неосторожное или разрушительное поведение.

3. Симптомы из пункта 2 критерия A (включающего страх, беспомощность или ужас, возникающий сразу после травмы) удалены из DSM-V, поскольку исследования показали, что они не повышают точность диагностики [31].

4. Появились новые подтипы ПТСР со своими критериями: ПТСР у детей 6 лет и моложе (предшкольный подтип ПТСР) и диссоциативный подтип ПТСР.

Диагноз диссоциативного подтипа применим к лицам, которые отвечают критериям ПТСР наряду с проявлениями деперсонализации и дереализации [29].

В DSM-V дополнительно к ПТСР был включен диагноз острого стрессового расстройства, включающий развивающиеся в течении первого месяца после травматического воздействия стрессовые расстройства. Его появление в предыдущей классификации было обусловлено необходимостью выделения специфической нозологической единицы для лиц, находящихся в состоянии выраженного дистресса, но не отвечающих специфическим симптоматическим критериям ПТСР. На эту категорию пациентов следует обращать особое внимание специалистам соматического профиля с целью оказания своевременной помощи или направления их к психотерапевту для лечения коморбидных психических нарушений. В плане предиктора развития ПТСР острые стрессовые нарушения являются умеренным предиктором последующего развития ПТСР: как показали лонгитюдинальные исследования, около 50% пациентов с ПТСР в первое время после действия психотравмы не имеют стрессовых расстройств [26].

ПТСР в МБК-10 и МКБ-11

В связи с широким сочетанием различных кластеров симптомов ПТСР, низким диагностическим порогом и высоким уровнем коморбидности в версии МКБ-11, представленной на Всемирной ассамблее здравоохранения в 2019 г. в Женеве, были предложены изменения, направленные на повышение клинической утилитарности классификации расстройств, непосредственно связанных со стрессом.

Первое нововведение касается названия для группы расстройств, вызванных стрессом. С целью подчеркивания стрессовой ситуации как обязательного этиологического критерия в МКБ-11 было введено названия раздела «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом» (disorders specifically associated with stress) вместо существующей рубрики F43 «Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации», относящейся к разделу F40–F48 «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» МКБ-10. В данном случае подчеркивается, что речь идет только о расстройствах, стресс для которых является обязательной и специфичной причиной их развития.

Раздел МКБ-11 «Расстройства, непосредственно связанные со стрессом» включает в себя «расстройство адаптации», «ПТСР» и «комплексное ПТСР». Помимо этого, в МКБ-11 включен новый самостоятельный диагноз «пролонгированная реакция горя». Диагнозы МКБ-11 пролонгированной реакции горя, ПТСР, комплексного ПТСР и расстройства адаптации могут встречаться у представителей всех возрастных групп, в том числе у детей и подростков. Данная группа также включает в себя специфические расстройства привязанности у детей. Кроме того, острая реакция на стресс в настоящее время представляется как нормальная реакция и в связи с этим классифицируется в главе «Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения». Эта категория рассматривается как легитимная цель для клинических интервенций, но не определена как психическое расстройство (табл. 2).

Основные изменения в МКБ-11:

- более узкая концепция ПТСР, которая не позволяет выставлять диагноз на основе только неспецифичных симптомов;
- новая категория «комплексное ПТСР» («complex PTSD»), которая является аналогом «хроническое изменение личности»;
- новый диагноз «пролонгированная реакция горя», используемый для характеристики пациентов, которые испытывают интенсивную, болезненную, приводящую к потери трудоспособности и аномально персистирующую реакцию на тяжелую утрату;
- существенный пересмотр диагностики «расстройства адаптации», включающий конкретизацию симптомов;
- пересмотр концепции «острой реакции на стресс» в русле представлений об этом состоянии как о нормальном явлении, которое, однако, может потребовать клинического вмешательства.

Таблица 2

Категории МКБ-11 для расстройств, непосредственно связанных со стрессом [27]

Категории МКБ-11	**Предыдущие коды МКБ-10**	**Основные диагностические признаки**
Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР)	F43.1	Расстройство, которое развивается после воздействия экстремального угрожающего или ужасающего события или серии событий и характеризуется: 1) повторным переживанием травматического события(ий) в настоящем времени в виде ярких навязчивых воспоминаний, сопровождающихся страхом или ужасом, флешбэками или ночными кошмарами; 2) избеганием мыслей и воспоминаний о событии(ях) или избеганием деятельности или ситуаций, напоминающих событие(я); 3) состоянием субъективного ощущения сохраняющейся угрозы в виде гипернастороженности или усиленных реакций испуга. Симптомы должны длиться не менее нескольких недель и вызвать значительное ухудшение функционирования
Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство	F62.0	Расстройство, которое возникает после воздействия чрезвычайного или длительного по своей природе стрессора, от воздействия которого избавиться трудно или невозможно. Расстройство характеризуется основными симптомами ПТСР, а также развитием персистирующих и сквозных нарушений в аффективной сфере, отношении к самому себе и в социальном функционировании, включая трудности в регуляции эмоций, ощущение себя как униженного, побежденного и ничего не стоящего человека, трудности в поддержании взаимоотношений
Пролонгированная реакция горя	Новая категория	Расстройство, при котором после смерти близкого человека сохраняются стойкая и всеохватывающая грусть и тоска по умершему или постоянная погруженность в мысли о покойном.

Категории МКБ-11	Предыдущие коды МКБ-10	Основные диагностические признаки
		Данные переживания продолжаются аномально длительный период по сравнению с ожидаемой социальной и культурной нормой (например, по крайней мере 6 месяцев или больше в зависимости от культурных и контекстуальных факторов), и они достаточно сильно выражены, чтобы вызвать значительное ухудшение в функционировании человека. Данные переживания также можно охарактеризовать как трудности принятия смерти, ощущение потери части самого себя, злобу в отношении потери, чувство вины или трудности с вовлечением в социальные и другие виды деятельности
Расстройство адаптации	F43.2	Реакция недостаточной адаптации на стрессовое событие, на продолжающиеся психосоциальные трудности или на комбинацию стрессовых жизненных ситуаций, которая, как правило, возникает в течение месяца после воздействия стрессора и имеет тенденцию к разрешению в течение 6 месяцев, если стрессовый фактор не сохраняется на более длительный срок. Реакция на стрессор характеризуется симптомами озабоченности проблемой, такими как чрезмерное беспокойство, рецидивирующие и мучительные мысли о стрессоре или постоянное размышление о его последствиях. Присутствует неспособность адаптироваться, т. е. симптомы мешают повседневному функционированию, возникают трудности с концентрацией внимания или нарушения сна, приводящие к нарушению работоспособности. Симптомы также могут быть связаны с потерей интереса к работе, общественной жизни, заботе о других, проведению досуга, приводящему к нарушению в социальном или профессиональном функционировании (ограничение круга общения, конфликты в семье, прогулы на работе и т. д.). Если критерии диагностики подходят для другого расстройства, то это расстройство следует диагностировать вместо расстройства адаптации
Реактивное расстройство привязанностей	F94.1	
Расстройство привязанностей по расторможенному типу	F94.2	
Состояния, не являющиеся расстройствами и включенные в раздел «Факторы, влияющие на состояние здоровья населения и обращения в учреждения здравоохранения»		
Острая реакция на стресс	F43.0	Относится к развитию преходящих эмоциональных, когнитивных и поведенческих симптомов в ответ на исключительный стресс, такой как чрезвычайное травматическое переживание, которое влечет за собой серьезный вред или угрозу безопасности или физической целостности человека, или близких ему людей (например, природные катастрофы, несчастные случаи, военные

Категории МКБ-11	Предыдущие коды МКБ-10	Основные диагностические признаки
		действия, разбойные нападения, изнасилование), или неожиданные и грозящие опасностью изменения в социальном положении и/или окружении индивида, такие как потеря своей семьи в результате стихийного бедствия. Симптомы рассматриваются как нормальный спектр реакций, вызванных крайней тяжестью стрессора. Симптомы обычно обнаруживаются в течение периода от нескольких часов до нескольких дней от воздействия стрессовых стимулов или событий, и, как правило, начинают ослабевать в течение недели после этого события или после устранения угрожающей ситуации

Посттравматическое стрессовое расстройство в МКБ-11

Диагноз ПТСР критикуется за широкое сочетание различных кластеров симптомов и высокий уровень коморбидности. В МКБ-11 предпринята попытка решить эти проблемы путем выявления стержневых элементов ПТСР, а не «типичных признаков» расстройства. К ним относятся:

1. Повторные переживания травматического события(ий) в настоящем времени в виде ярких навязчивых воспоминаний, сопровождающихся страхом или ужасом, флешбэками или ночными кошмарами.
2. Избегание этих повторных переживаний, о чем свидетельствует заметное внутреннее избегание мыслей и воспоминаний или внешнее избегание деятельности или ситуаций, напоминающих о травматическом событии (ях), постоянное чувство повышенной угрозы в настоящем.
3. Третьим стержневым элементом является чрезмерное ощущение сохраняющейся угрозы в виде повышения уровня бодрствования или усиленных реакций испуга.

Предполагается, что требование учета повторного непосредственного переживания когнитивных, аффективных и физиологических аспектов травмы, а не просто воспоминаний травматических событий позволит решить проблему низкого диагностического порога ПТСР, существовавшего в МКБ-10 [25].

ПТСР не может быть диагностировано, если человек также отвечает критериям комплексного ПТСР, так как данный диагноз является более всеобъемлющим, при этом включая в себя все характерные черты ПТСР.

Комплексное посттравматическое стрессовое расстройство в МКБ-11

Комплексное ПТСР — это новая диагностическая категория, описывающая профиль симптомов, который может возникнуть после воздействия единственного травматического стрессора, но чаще возникает вслед за тяжелым пролонгированным стрессом или множественными или повторяющимся нежелательным

событиями, избежать воздействие которых не представляется возможным (например, воздействие геноцида, сексуальное насилие над детьми, нахождение детей на войне, жестокое бытовое насилие, пытки или рабство).

Диагноз включает дополнения к трем типичным кластерам симптомов ПТСР в виде стойких длительных нарушений в аффективной сфере, сфере представлений о самом себе и в межличностных взаимоотношениях:

- стойкие длительные нарушения в аффективной сфере (повышенная эмоциональная реактивность, отсутствие эмоций, развитие диссоциативных состояний);
- поведенческие нарушения (вспышки ярости, безрассудное или саморазрушающее поведение);
- изменения в сфере представлений о самом себе (стойкие негативные представления о себе как об униженном, побежденном и ничего не стоящем человеке, которые могут сопровождаться глубокими и всеохватывающими чувствами стыда, вины или несостоятельности);
- нарушения в социальном функционировании (последовательное избегание или незаинтересованность в личных взаимоотношениях и социальной вовлеченности в целом; трудности в поддержании близких отношений) [25].

Данная модель заменяет категорию МКБ-10 «хроническое изменение личности после переживания катастрофы».

МКБ-11 и DSM-V

Новое понимание ПТСР в DSM-V представляет собой объединение диагнозов ПТСР и комплексное ПТСР, предложенных для МКБ-11. Описание DSM-V, основываясь на проведенных исследованиях, добавляет три дополнительных симптома, отражающих устойчивые изменения в аффективной сфере и поведении у пациентов с ПТСР. В противоположность этому, в проекте МКБ-11 авторы реагируют на критику в чрезмерной комплексности и высокой коморбидности данного диагноза, пытаясь определить стержневые черты расстройства и сделать ПТСР легче отличаемым от других психических расстройств, ставя перед собой задачу увеличить клиническую утилитарность и предотвратить необоснованную диагностику ПТСР, сосредоточив внимание более узко на небольшом наборе легко идентифицируемых признаков. В то же время выраженные индуцированные стрессом изменения личности, регуляции аффекта, межличностного функционирования представлены в отдельном диагнозе комплексного ПТСР. Есть надежда, что параллельное использование предлагаемых МКБ-11 диагнозов ПТСР и комплексного ПТСР будет иметь значительные преимущества для практических врачей [25].

Диагностика ПТСР

Для диагностики ПТСР необходима тщательная клиническая оценка состояния пациента с выявлением необходимого набора критериев, описанных

в действующей клинической классификации. Для планирования лечения следует подробно собирать анамнез пациента, учитывать не только событие, ставшее пусковым фактором ПТСР, но и отягощенность травматическими событиями в целом. Профессионального и осторожного подхода при сборе анамнеза требуют пациенты, пережившие сексуальное насилие, особенно совершенное родственниками или близкими пациенту людьми, поскольку они склонны скрывать факт насилия. Поверхностный сбор анамнеза может привести к диагностической ошибке и применению ошибочной тактики психотерапии. Важно оценить наличие проблем со злоупотреблением ПАВ, даже если они использовались пациентом с целью самомедикации; выраженность и тяжесть симптоматики; эффективность и надежность социальной поддержки. В процессе первых бесед выявляется специфика переработки травматического опыта для планирования дальнейших психотерапевтических интервенций. У пациента уточняют, что было самым тяжелым в травматическом опыте, определяют особенности экзистенциальной метакогнитивной переработки произошедшего, для чего задаются необходимые уточняющие вопросы. При отсроченной манифестации ПТСР важно выявить, что послужило триггером для манифестации симптомов. В ходе диагностики следует уточнить специфику, полноту, когерентность, эмоциональную и сенсорную насыщенность травматических воспоминаний, наличие интрузий и флешбэков.

Дополнительные методы диагностики ПТСР

Оценка пациентов с помощью скринингового опросника ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002), дает возможность определить тяжесть клинических проявлений, течение заболевания, основную психопатологическую симптоматику, уточнить основные кластеры типичных для ПТСР симптомов [24].

Опросник на скрининг ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002)

Краткий опросник, состоящий из 10 вопросов, отражающих симптомы вторжения и физиологического возбуждения, позволяющий провести скрининг ПТСР.

Он состоит из 10 вопросов, отражающих симптомы вторжения (интрузии) и физиологического возбуждения, с вариантами ответа да/нет. Для положительного ответа каждый из симптомов должен быть отмечен по крайней мере дважды на прошлой неделе. Если балл, полученный по опроснику, равен или превышает 6, то испытуемого следует отнести к группе риска. Данный опросник зарекомендовал себя как хороший инструмент для выявления симптомов ПТСР. Однако для постановки диагноза или верификации симптомов результаты должны быть подтверждены с помощью клинического интервью и дополнительных тестовых методик. Методика создавалась и была адаптирована на кафедре клинической психологии здоровья, университетский колледж Лондона, в 2002 г.

Шкала оценки влияния травматического события (Impact of Event Scale-R — IES-R)

Первый вариант шкалы оценки влияния травматического события (ШОВТС) был опубликован в 1979 г. М. Горовицем с соавторами, чему предшествовали эмпирические исследования. ШОВТС получила широкое распространение, в том числе в нашей стране в начале 1990-х гг. в ряде исследований, посвященных изучению психологических последствий аварии на ЧАЭС, а также проведенных на контингенте ветеранов войны в Афганистане. Она входила в комплекс психодиагностических методик, используемых в рамках русско-американского проекта по изучению психологических и психофизиологических аспектов ПТСР, где были показаны хорошие дифференциально-диагностические возможности методики [16]. В последующем был выполнен целый ряд исследований с использованием ШОВТС на различных контингентах людей. Русскоязычная версия ШОВТС обладает достаточно хорошей надежностью. При проведении обследования бланк теста заполняют сами респонденты. На каждый вопрос имеются в соответствии с методикой обследования четыре варианта ответов: «никогда» оценивается в 0 баллов, «редко» — 1 балл, «иногда» — 3 балла, «часто» — 5 баллов. Обработка полученных данных ШОВТС проводится по ключу: субшкала «вторжение» (IN): суммируются баллы пунктов 1, 2, 3, 6, 9, 16, 20; субшкала «избегание» (AV): суммируются баллы пунктов 5, 7, 8, 11, 12, 13, 17, 22; субшкала «физиологическое возбуждение» (AR): суммируются баллы пунктов 4, 10, 14, 15, 18, 19, 21.

Шкала для клинической диагностики ПТСР (Clinical-Administered PTSD Scale — CAPS)

CAPS позволяет оценить частоту встречаемости и интенсивность проявления индивидуальных симптомов расстройства, а также степень их влияния на социальную активность и производственную деятельность пациента. С помощью этой шкалы можно определить степень улучшения состояния при повторном исследовании по сравнению с предыдущим, валидность результатов и общую интенсивность симптомов [9].

Психофармакотерапия ПТСР

Развитие ПТСР связано с изменениями в системах нейромедиаторов головного мозга и с нейроэндокринными нарушениями. Хотя многочисленные исследования указывают на ведущую роль психотерапии в лечении этого расстройства, профилактики хронизации и рецидивов, однако для достижения быстрого эффекта и формирования приверженности пациентов лечению рекомендуется комплексный подход с оптимальным сочетанием фармако- и психотерапии.

В качестве препаратов первой линии большинство руководств рекомендуют антидепрессанты из группы СИОЗС в терапевтических дозах, с учетом того, что только два препарата из этой категории — пароксетин и сертралин — были одобрены комиссией FDA для лечения ПТСР [29, 43].

К преимуществам антидепрессантов при лечении ПТСР относятся хороший профиль эффективность-переносимость-безопасность, возможность однократного приема, наличие долговременного эффекта от терапии; к недостаткам — отсроченный эффект, возможный анксиогенный эффект в начале приема, необходимость титрации дозировки, негативное влияние на сексуальную функцию.

Если на первый назначенный препарат нет ответа при использовании его в терапевтической дозе, рекомендуется либо назначить другой препарат из группы СИОЗС, либо назначить антидепрессант двойного действия СИОЗНС. Исследования указывают на эффективность применения венлафаксина и миртазапина. Одной из целей назначения антидепрессантов является лечение большого депрессивного расстройства, одного из наиболее часто встречающихся коморбидных нарушений при ПТСР [43].

В случаях, когда имеются стойкие нарушения сна и повторяющиеся кошмарные сновидения, отражающие содержание психотравмы, рекомендовано применение α1 антагониста адренергических рецепторов празозина [35, 48]. Терапия может быть дополнена тразодоном, если сохраняются трудности засыпания при хорошем эффекте относительно ночных кошмаров. Хорошо себя зарекомендовал также α2-норадренергический агонист клонидин.

Не рекомендовано использование классических бензодиазепинов из-за высокого риска развития зависимости.

Дальнейшая психофармакотерапия определяется выраженностью кластерных симптомов. Так, в случае реактивной психотической симптоматики в структуре ПТСР, связанной с повторным переживанием травмы, к примеру галлюцинаций — зрительных атак, или слуховых «крики раненых», целесообразно присоединение к терапии нейролептиков. Лучше всего зарекомендовал себя рисперидон, но возможно также назначение арипипразола, кветиапина или тимостабилизаторов ламотриджина или топирамата [43].

Кветиапин, рисперидон, клонидин могут использоваться в случае выраженных симптомов вегетативного возбуждения, но доказательная база эффективности их использования на сегодняшний день достаточно слабая.

В клинике соматических заболеваний в случае жизнеугрожающих заболеваний рекомендовано профилактическое использование тофизопама с целью профилактики развития ПТСР. Его назначение может быть весьма вариабельно в зависимости от целей фармакотерапии. Если пациенту предстоят, к примеру, диагностические или лечебные оперативные вмешательства, препарат может назначаться коротким курсом в течение нескольких дней по 100–200 мг в сутки (целесообразно дозу разделить на два приема). Перед проведением, к примеру, гистологического исследования с целью уточнения диагноза, особенно в тех случаях, когда подтверждение диагноза может существенно повлиять на качество или продолжительность жизни пациента, оправдано назначение противотревожной терапии на весь срок ожидания результатов. Даже если диагноз жизнеугрожающего заболевания не подтвердился, но за время диагностического периода у пациента развилось стрессовое расстройство, курс тофизопама может быть продлен до 2–3 месяцев [1].

Психотерапевтическое лечение ПТСР

Психотерапия является наиболее эффективным методом лечения ПТСР. На сегодняшний день существует довольно много психотерапевтических методов во всех основных направлениях, используемых для лечения ПТСР. Несмотря на различную теоретическую базу, используемые техники и приемы имеют много сходства. В ряде стран последние 20 лет психотравматология выделяется в отдельную психотерапевтическую субспециальность. Анализ используемых методов позволил выделить общие принципы и этапы психотерапии ПТСР [21].

Таблица 3

Интегративная модель психотерапии ПТСР

Стабилизация и повышение психологической устойчивости	Проработка травмы	Интеграция и посттравматический личностный рост
Обеспечение стабилизирующего безопасного окружения, изоляция из психотравмирующей ситуации, построение терапевтического альянса. Психообразование в отношении специфических проявлений ПТСР и реакции человека на чрезвычайное психотравмирующее воздействие. Обучение навыкам эмоциональной регуляции, к примеру техникам дистанцирования (остановка мыслей и диссоциаций), упражнению «мысленные образы». Обучение навыкам релаксации и дыхательным упражнениям	Проработка внутренних психических убеждений и психосоциальных последствий психотравматизации (стыд, негативные представления о мире, вина выжившего, представление о себе как о провокаторе насилия). Коррекция самоотношения. Проработка травматических воспоминаний (персонализированная экспозиция с дозированной конфронтацией с травматическим опытом и постоянной оценкой эффективность/безопасность интервенции). Стимулирование переработки травмы с помощью глазодвигательной методики EMDR по Ф. Шапиро*	Социальная реинтеграция с привлечением близкого окружения и правовой поддержкой. Преодоление избегающего поведения. Коррекция самостигматизации. Формирование нового самоотношения с интеграцией травматического опыта. Возвращение к занятиям, которые до травмы имели смысл для пациента и приносили удовольствие. Профилактика рецидивов, обучение навыкам совладания со стрессом

* EMDR (eye movement desensitization and reprocessing) — десенсибилизация и переработка травмы с помощью глазодвигательных движений. Метод конфронтации с направленной билатеральной стимуляцией (посредством ритмичных движений глазами) с одновременным образным представлением травматического события. Показан прежде всего при единичном травматическом воздействии, в модифицированном виде может применяться и при кумулятивной травме. Требует дополнительной подготовки специалиста по данной методике [9, 10].

Противопоказания для психотерапевтического лечения ПТСР

— Неадаптированные для травматизированных пациентов методы психотерапии, использующие в своей работе ассоциативные и стимулирующие регрессию техники;
— использование конфронтации без предварительной стабилизации и подготовки пациента;

— дебрифинг в случае острой травматизации;
— противопоказания для проработки травмы и экспозиции;
— высокая суицидальность;
— психотическая симптоматика;
— продолжение существования реальной опасности, к примеру, контакт с агрессором.

Относительные противопоказания

— Нестабильная психическая или соматическая симптоматика;
— недостаточная толерантность в отношении эмоционального напряжения;
— выраженные диссоциативные нарушения;
— неконтролируемое самодеструктивное поведение;
— недостаточное дистанцирование в отношении травматического события;
— в случае относительных противопоказаний психотерапия ограничивается психостабилизирующими техниками.

Таблица 4

Специфические мишени при ПТСР для применения направленных психотерапевтических интервенций

Мишени психотерапии	Психотерапевтическая техника
Интрузии, симптомы соматовегетативного возбуждения	Мысленный образ «Сейф» (помещение травматических воспоминаний в ментальный образ), остановка диссоциаций Мысленный образ «безопасное внутреннее место» Прогрессивная мышечная релаксация Дыхательные упражнения Выявление триггеров травматических переживаний и обучение сенсорной дифференциации
Дисфункциональные убеждения в отношении себя и безопасности мира	БОС Когнитивное реструктурирование Когнитивный процессинг
Хаотичные отношения	Мысленный образ «внутренний помощник»
Спонтанная регрессия	Работа с «внутренним ребенком»
Проявления агрессии и самодеструктивного поведения	Работа с интроектами субъекта преступления

К наиболее эффективным методам психотерапии ПТСР, имеющим базу доказательных исследований, на сегодняшний день относится сфокусированная на травме когнитивно-поведенческая психотерапия (ТФ-КПТ) [23, 29]. Изначально этот метод был разработан как вариант семейной психотерапии для травматизированных детей и их родителей, но на сегодняшний день существуют его модификации для широкого круга специфических травматизированных контингентов. Также имеются комплексные программы по сочетанному использованию экспозиции с техническими, фармакологическими или психологическими стра-

тегиями, амплифицирующими нейрональные процессы, усиливающими ассоциативное обучение для ускорения угасания травматических условных ответов [34, 39, 44, 49, 52]. В частности, имеются работы по направленному воздействию повторной ТКМС на вентромедиальную, дорсолатеральную и префронтальную кору головного мозга [36, 38].

ТФ-КПТ состоит из трех основных этапов: стабилизации, переработки (когнитивный процессинг и нарратив), интеграции и консолидации, с общим количеством сессий 15–18, равномерно разделенных между 3 блоками. В английском языке основные компоненты ТФ-КПТ укладываются в акроним «PRACTICE» [41, 42, 43, 44].

Таблица 5

Основные мишени ТФ-КПТ

Виды мишеней	Симптомы
Аффективные/эмоциональные	Тревога, печаль, горечь, гнев, нарушения аффективной регуляции
Когнитивные	Интрузивные, связанные с травмой мысли и представления, травматические воспоминания, дисфункциональные убеждения
Поведенческие	Избегающее поведение Виктимные бихевиоральные паттерны
Биологические	Гипервигилитет, нарушения сна, ЖКТ дискомфорт, головные боли напряжения, другие соматические жалобы, нарушающие повседневное функционирование

Фаза стабилизации (4–12 сессий)

Психообразование

Ознакомление пациента с типичным ответом человека на травматизацию и ассоциативные триггеры, связанные с травмой. Выявление персонализированного травматического опыта пациента, его нормализация с дистанцированием от оценок, связанных с потерей контроля над собственной психической деятельностью. Составление перечня внешних и внутренних, связанных с сенсорными переживаниями триггеров симптомов ПТСР. Формирование представлений о заболевании как о временном явлении и надежды на выздоровление. Психообразование должно проводиться персонализированно с учетом интеллектуальным, интроспективных и культуральных особенностей пациента, уровня алекситимии.

Психотерапевт помогает пациенту идентифицировать потенциальные факторы, активирующие воспоминания о травме (люди, ситуации, места, запахи, телесные сенсации), которые запускают каскад психологических, физических и нейробиологических реакций, сходных с первичным ответом на психотравмирующее воздействие.

Обучение навыкам совладания с симптомами

Навыки релаксации

Релаксационные упражнения могут помочь пациентам снизить интенсивность симптомов чрезмерного возбуждения и осуществить перенастройку функционирования амигдалярного комплекса и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, отвечающих за ответ на стрессовое воздействие. Техники подбираются индивидуально, к наиболее популярным относятся прогрессивная мышечная релаксация, йога с дыхательным комплексом и визуализация. Основным является их регулярное применение.

Навыки аффективной регуляции

Психотерапевт обучает пациента комфортной экспрессии негативных чувств, связанных с травматическим опытом, а также навыкам управления негативными эмоциональными состояниями. Наиболее распространенные приемы включают фокусировку на «здесь и сейчас», поиск социальной поддержки, проблемно-решающий копинг, техники позитивного отвлечения внимания (использование юмора, помощь другим, оценка в перспективе, чтение, прогулка) а также стратегии управления гневом. Пациента поощряют сформировать свой персонализированный набор инструментов, который будет эффективен лично для него для модуляции аффекта при актуализации травматических воспоминаний.

Навыки когнитивного процессинга

Когнитивный процессинг — техника направлена на обучение пациента схеме «эмоции-мысли-поведение» с последующей заменой дезаптивных когнитивных схем на более конструктивные. Для реализации этих целей могут использоваться сократический диалог, эвристический диспут, упражнение «адвокат дьявола» и другие.

Нарратив травмы и процессинг (2–6 сессий)

В этой фазе в интерактивном психотерапевтическом процессе пациенту помогают «вербализовать невербализуемое», выразить в словах наиболее тяжелые аспекты травматических переживаний, включая мысли, чувства и телесные сенсации, возникшие во время травматизации. Это дает пациенту возможность преодолеть симптоматику избегания и получить опыт управления своими травматическими переживаниями. На этой фазе также создается возможность лучшего переструктурирования дисфункциональных убеждений — как, к примеру, «я сама спровоцировала насильника», — за счет дистанцирования по отношению к травматическому опыту. Возможно использование письменных заданий для переработки травмы.

Интеграция и консолидация (2–8 сессий)

Проведение совместных сессий с членами семьи

Психотерапевт выступает в качестве модератора, помогая пациенту разделить травматические переживания с членами семьи. Во время этих сессий возможно обсуждение и других эмоциональных значимых тем, а также члены семьи могут задать друг другу важные вопросы, к примеру, касающиеся чувства вины и принятия, связанных с травматическим событием.

Создание безопасной среды

Эта цель достигается обсуждением плана мероприятий, связанных с безопасностью, к примеру, могут обсуждаться планы «нет насилию», запрет на употребление ПАВ в семье.

После овладения навыками стабилизации своего психического состояния возможно проведения конфронтации с травматическим опытом для его интеграции, консолидации памяти и включения его в самоотношение. Посредством дозированного столкновения с пугающей ситуацией и обучением, что катастрофический прогноз не оправдывается, на смену избеганию приходит опыт владения своим психическим состоянием. Еще на этапе стабилизации, если состояние пациента позволяет, может начинаться дозированная экспозиция: с упражнений на воображение и с постепенным переходом к вариантам «in vivo», к примеру с посещением мест, связанных с травматическими событиями [28].

Развитие высокотехнологичной помощи позволяет использовать компьютерные технологии для моделирования ситуаций, воспроизведение которых в реальной мирной жизни маловозможно. Виртуальная реальность (ВР) позволяет в трехмерном измерении воспроизводить широкий спектр необходимых для экспозиции ситуаций, наиболее разработанными на сегодняшний день являются программы, созданные для имитаций условий боевого стресса, которые используются как для лечения ПТСР у комбатантов, так и для его профилактики перед отправкой новобранцев в зону активных боевых действий. Экспозиция с помощью ВР является дополнительным многообещающим инструментом, предоставляющим дополнительный уровень безопасности и контроля, поскольку может проводиться в условиях медицинского учреждения под наблюдением психотерапевта с персонализированной титрацией стимульной нагрузки, предотвращением нежелательных явлений и предъявлением необходимого для данного пациента количества повторов. Также это может быть хорошей альтернативой для пациентов с ограниченным воображением. Основным преимуществом ВР экспозиции является ее гиперреализм, с помощью дополнительного оборудования можно добавлять визуальную, звуковую или тактильную стимуляцию [46, 50].

Знание и умение точно выделить критерии, позволяющие своевременно и точно поставить диагноз ПТСР, способность оценить выраженность клинических проявлений, индивидуальные психологические особенности пациента, его ресурсные возможности, наличие социальной поддержки позволяют специалистам разработать персонализированные стратегии эффективной комплексной помощи. Выделение психотерапевтических мишеней позволяет выбрать методы, направленные на решение основных стратегических задачи, и грамотно их интегрировать с методами, решающими тактические вопросы. Соотношение психотерапии и фармакотерапии должно определяться индивидуально и гибко меняться на различных этапах лечения с учетом клинической динамики, эффективности и переносимости терапии. Острота развития ПТСР, тяжесть переживаний, влияние на течение и прогноз соматических нарушений обуславливают необходимость обеспечения комплексных полипрофессиональных подходов, соблюдения

преемственности оказания медицинской и психологической помощи на различных этапах лечения и реабилитации пациентов.

Список литературы

1. *Васильева А. В., Караваева Т. А., Семиглазова Т. Ю.* Особенности психофармакотерапии онкологических больных с тревожными расстройствами // Вопросы онкологии. — 2018. — Т. 64. — № 5 — С. 567–576.
2. *Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П., Вайс Э. Э., Яковлева Ю. А.* ПТСР у пациенток с раком молочной железы после оперативного лечения (мастэктомии), клинико-психологические особенности // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2018. — № 4. — С. 83–93.
3. *Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П., Карпов А. В.* Клинико-психологические факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2018. — № 2. — С. 44–53.
4. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Лукошкина Е. П.* Развитие посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями // Онкопсихология для врачей онкологов и медицинских психологов: Руководство / под ред. А. М. Беляева, В. А. Чулковой, Т. Ю. Семиглазовой, М. В. Рогачева. — СПб., 2017. — С. 227–240.
5. *Краснов В. Н.* Острые стрессовые расстройства как проблема психиатрии катастроф: клинические и организационные аспекты // Социальная и клиническая психиатрия. — 2005. — № 2. — С. 5–10.
6. *Лукошкина Е. П., Караваева Т. А., Васильева А. В.* Этиология, эпидемиология и психотерапия сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях // Вопросы онкологии. — 2016. — № 6. — С. 774–784.
7. *Ошаев С. А., Стоянова И. Я.* Психологическая модель травматического стресса на примере лиц, участвовавших в ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС // Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2006. — № 41 (прил.). — С. 202–206.
8. *Попов Ю. В., Вид В. Д.* Современная клиническая психиатрия. — СПб.: Речь, 2000. — 400 с.
9. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В. А. Солдаткина; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. — Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. — 624 с.
10. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б. Д. Карвасарского. — 2-е изд., доп. — СПб.: Питер, 2002. — 1024 с.
11. *Семенова Н. Б., Соколов М. П.* Особенности психических нарушений у жителей села Казачинского Красноярского края, пострадавших от пожара // Социальная и клиническая психиатрия. — 2004. — № 4. — С. 12–14.
12. *Сирота Н. А., Московченко Д. В.* Психодиагностика страха прогрессирования заболевания: результаты апробации русскоязычной версии опросника страха прогрессирования заболевания // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. — 2014. — № 4. — С. 86–91.
13. *Смулевич А. Б., Иванов С. В., Бескова Д. А., Шафигуллин М. Р.* Нозогенные реакции у больных раком желудка // Психические расстройства в общей медицине. — 2007. — № 3. — С. 4–10.
14. *Тарабрина Н. В.* Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями // Консультативная психология и психотерапия. — 2014. — № 1. — С. 9–13.

15. *Тарабрина Н. В., Ворона О. А., Курчакова М. С., Падун М. А., Шаталова Н. Е.* Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы. — М.: Институт психологии РАН, 2010. — 175 с.
16. *Тарабрина Н. В.* Практикум по психологии посттравматического стресса. — СПб.: Питер, 2001. — 272 с.
17. *Тарабрина Н. В.* Психология посттравматического стресса: интегративный подход: Автореферат дис. ... д-ра психол. наук. — СПб., 2008. — 71 с.
18. *Тюнев А. И.* Динамика психических нарушений у жертв сексуального насилия // Материалы 13-го съезда психиатров России. — М., 2000. — С. 110.
19. *Alexander P.* The differential effects of abuse characteristics and attachment in the prediction of long-term effects of sexual abuse // J. of Interpersonal Violence. — 1993. — Vol. 8. — P. 346–362.
20. American Psychiatric Asociation. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5). — 5 ed. — Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.
21. American Psychological Association. Research-Supported Psychological Treatments. — 2013. http://www.div12.org/psychological-treatments/
22. *Beck J. G., Palyo S. A., Canna M. A. et al.* What factors are associated with the maintenance of PTSD after a motor vehicle accident? The role of sex differences in a help-seeking population // J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry. — 2006. — Vol. 37, N 3. — P. 256–266.
23. *Bradley R.* A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD / Am. J. Psychiatry. — 2005. — Vol. 162. — P. 214–227.
24. *Brewin C. R., Rose S., Andrews B., Green J., Tata P., Mc Evedy C., Turne S., Foa E. B.* Brief screening instrument for post-traumatic stress disorder // The British J. of Psychiatry. — 2002. — Vol. 181, N 3. — P. 158–162.
25. *Brewin C. R., Cloitre M., Hyland P.* A review of current evidence regarding the ICD-11 proposals for diagnosing PTSD and complex PTSD // Clin. Psychol. Rev. — 2017.
26. *Bryant R. A.* Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress disorder: a systematic review // J. Clin. Psychiatry. — 2011. — Vol. 72 — N 3. — P. 233–239.
27. *Bryant R. A., Maercker A., Brewin C. R. et al.* Diagnosis and classification of disorders specifically associated with stress: proposals for ICD-11 // World Psychiatry. — 2013. — Vol. 12. — P. 198–206.
28. *Bryant R. A., Moulds M. L., Guthrie R. M. et al.* A randomized controlled trial of exposure therapy and cognitive restructuring for posttraumatic stress disorder // J. of Consulting and Clinical Psychology. — 2008. — Vol. 76 (4) — P. 695–703.
29. *Bryant R. A.* Post-traumatic stress disorder: a state-of-the-art review of evidence and challenges // World Psychiatry. — 2019. — Vol. 18, N 5 — P. 259–269.
30. *Ehlers A.* Post-traumatic stress disorder. New Oxford Textbook of Psychiatry / M. G. Gelder, J. J. Lopez-Ibor, N. Andreasen (eds.). — 2000. — Vol. 1. — P. 758–771.
31. *Friedman M. J.* Considering PTSD for DSM-V // Depression and Anxiety. — 2011. — Vol. 28, N 9. — P. 750–769.
32. *Gerritsen A. A., Deville W., Van der Linden F. A.* Mental and physical health problems of, and the use of healthcare by, Afghan, Iranian and Somali asylum seekers and refugees // Ned. Tijdschr. Geneeskd. — 2006. — Vol. 150, N 36. — P. 1983–1989.
33. *Golier J. A., Yehuda R., Lupien S. J.* Memory Performance in Holocaust Survivors With Posttraumatic Stress Disorder / Am. J. Psychiatry. — 2002. — Vol. 159. — P. 1682–1688.
34. *Gonsales-Prendes A., Resko S.* Cognitive behavioral theory of PTSD // Effective treatments for PTSD (practice guidelines from international society for traumatic stress studies) / E. Foa, M. Fiedman, J. Cohen (eds.). — NewYork: Guilford Press, 2009.
35. *Hendrickson R. C., Raskind M. A.* Noradrenergic dysregulation in the pathophysiology of PTSD // Exp. Neurol. — 2016. — Vol. 284. — P. 181–195.

36. *Isserles M., Shalev A. Y., Roth Y. et al.* Effectiveness of deep transcranial magnetic stimulation combined with a brief exposure procedure in post-traumatic stress disorder — a pilot study // Brain Stimul. — 2013. — Vol. 6. — P. 377–383.
37. *Jacobsen P. B., Sadler I. J., Booth-Jones M.* Predictors of posttraumatic stress disorder symptomatology following bone marrow transplantation for cancer // J. of Consulting and Clinical Psychology. — 2002. — Vol. 70, N 1. — P. 235–240.
38. *Kozel F. A., Motes M. A., Didehbani N. et al.* Repetitive TMS to augment cognitive processing therapy in combat veterans of recent conflicts with PTSD: a randomized clinical trial // J. Affect Disord. — 2018. — Vol. 229. — P. 506–514.
39. *Lebois L. A., Seligowski A. V., Wolff J. D. et al.* Augmentation of extinction and inhibitory learning in anxiety and trauma-related disorders // Annu Rev. Clin. Psychol. — 2019. — Vol. 15. — P. 257–284.
40. *Lee Y. L., Santacroce S. J.* Posttraumatic stress in long-term young adult survivors of childhood cancer: A questionnaire survey // General Hospital Psychiatry. — 2007. — Vol. 29. — P. 251–256.
41. *McLean C.P, Foa E. B.* Prolonged exposure therapy for post-traumatic stress disorder: A review of evidence and dissemination // Expert Review of Neurotherapeutics. — 2011. — Vol. 11 (8). — P. 1153–1163.
42. *Mendes D., Mello M., Ventura P., Passarela C.* A systematic review on the effectiveness of cognitive behavioral therapy for posttraumatic stress disorder // International J. of Psychiatry Medicine. — 2008. — Vol. 52, N 3. — P. 241–259.
43. National Institute for Clinical Excellence. Post-traumatic stress disorder (PTSD): The management of PTSD in adults and children in primary and secondary care (clinical guideline 26). — London, UK: National Institute for Clinical Excellence, 2005.
44. *Resick P. A., Nishith P., Weaver T. L., Astin M. C., Feuer C. A.* A comparison of cognitive-processing therapy with prolonged exposure and a waiting condition for the treatment of chronic posttraumatic stress disorder in female rape victims // J. of Consulting and Clinical Psychology. — 2002. —Vol. 70 (4). — P. 867–879.
45. *Rosen C., Tiet Q., Cavella S. et al.* Chronic PTSD patients functioning before and after the September 11 attacks // J. Trauma Stress. — 2005. — V. 18, N 6. — P. 781–784.
46. *Roy M. J., Costanzo M. E., Blair J. R., Rizzo A. A.* Compelling evidence that exposure therapy for PTSD normalizes brain function // Studies in Health Technology and Informatics. — 2014. — Vol. 199. — P. 61–65.
47. *Schnyder U., Moergeli H., Klaghofer R.* Incidence and prediction of posttraumatic stress disorder symptoms in severely injured accident victims // Am. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 158. — P. 594–599.
48. *Singh B., Hughes A. J., Mehta G. et al.* Efficacy of prazosin in posttraumatic stress disorder: a systematic review and meta-analysis // Prim. Care Companion CNS Disorders. — 2016. — Vol. 18 (4) — P. 23–32.
49. *Taylor S., Thordarson D. S., Maxfield L., Fedoroff I. C., Lovell K., Ogrodniczuk J.* Comparative efficacy, speed, and adverse effects of three PTSD treatments: Exposure therapy, EMDR, and relaxation training // J. of Consulting and Clinical Psychology. — 2003. — Vol. 71 (2). — P. 330–338.
50. *Turner W. A., Casey L. M.* Outcomes associated with virtual reality in psychological interventions: where are we now? // Clin. Psychol. Rev. — 2014. — Vol. 34 (8). — P. 634–644.
51. *Waddington A., Ampelas J. F., Mauriac F. et al.* Post-traumatic stress disorder (PTSD): the syndrome with multiple faces // Encephale. — 2003. — Vol. 29, N 1. — P. 20–27.
52. *Weisman J. S., Rodebaugh T. L.* Exposure therapy augmentation: a review and extension of techniques informed by an inhibitory learning approach // Clin. Psychol. Rev. — 2018. — Vol. 59. — P. 41–51.

Список сокращений

КПТ — когнитивно-поведенческая психотерапия

ПТСР — посттравматическое стрессовое расстройство

ТФ-КПТ — травма-фокусированная когнитивно-поведенческая психотерапия

ТКМС — транскраниальная магнитная стимуляция

АЛГОРИТМ ВЫЯВЛЕНИЯ СТЕРЖНЕВОГО КОНФЛИКТА В ХОДЕ ПСИХОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С ТЯЖЕЛЫМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ

Н. Б. Лутова, В. Д. Вид, М. Ю. Сорокин, О. В. Макаревич

ВВЕДЕНИЕ

Несомненные успехи психофармакотерапии в купировании острых эпизодов психоза не умаляют важности использования психотерапевтических подходов там, где возможности медикации ограничены, — в коррекции социально-когнитивных механизмов и оптимизации проблемно-решающего поведения больных.

Наиболее перспективными на современном этапе являются стратегии интегративного использования медикаментозных и психотерапевтических подходов в едином комплексе терапии тяжелых психических расстройств. Речь здесь идет не о параллельном проведении равновключенных и фактически независимых друг от друга лекарственных и психотерапевтических программ, а об их гармонической взаимосвязи на каждом этапе лечения.

Широкое распространение психотерапии психозов наиболее затрудняется на данный момент сложностью объективации психотерапевтического процесса, необходимой для обеспечения воспроизводимости лечебных подходов и верификации эффективности терапии в рамках доказательной медицины.

Среди психотерапевтических моделей, использующихся в настоящее время в лечении психозов, наиболее значимой оказалась когнитивно-поведенческая терапия, продемонстрировавшая достоверный аддитивный эффект относительно урежения рецидивов и повышения уровня социальной адаптации в межприступных промежутках у больных шизофренией.

Существенно важным дальнейшим развитием когнитивно-поведенческой модели является появление нарративной психотерапии, представляющей собой инструмент оптимизации получения сведений о проблематике больного и обнаружения стержневого конфликта, лежащего в основе дефицитарности его проблемно-решающего поведения и социальной дезадаптации.

Пациент, обращающийся за психотерапевтической помощью, обычно обозначает перед психотерапевтом ту проблему, с которой ему хотелось бы справиться. Зачастую это формулируется как желание справиться с подавленным настроением или контролировать «излишнюю тревожность», или в виде проблем личностного функционирования.

Однако зачастую пациенты, имеющие тяжелые личностные нарушения, при общем субъективном ощущении своего неблагополучия бывают не в состоянии сформулировать те нежелательные явления, которые нарушают их жизнь, а как следствие и собственные представления о целях психотерапии. Это в особенности касается больных с тяжелыми психическими расстройствами, у которых по-

мимо наличия симптомов заболевания имеются глубокие нарушения приспособительного поведения и сниженные адаптационные возможности, что требует быстрой и точной диагностики проблемы и адекватных психотерапевтических вмешательств.

В ситуации, когда больной затрудняется сформулировать свою личностную проблематику, основным способом предъявления своего неблагополучия для пациента и источником доступа для распознавания проблематики для врача становятся истории из жизни пациента.

Психотические пациенты конструируют воспринимаемую реальность крайне субъективным и зачастую малопонятным для окружающих образом. В то же время анализ историй жизни больного может позволить определить путь возникновения индивидуального восприятия мира и диктуемого им поведения больного. Мироощущение и поведение больного могут не соответствовать пониманию и требованиям окружающих, нуждам его самого и его семьи, быть ригидными и стереотипными. Тем не менее возможно установить связь между переживаниями больного, историей его жизни и актуальной ситуацией.

В процессе психотерапевтического интервью, в течение которого пациент предъявляет свои жизненные ситуации, перед психотерапевтом встает достаточно сложная задача понимания мотивов и намерений больного и его поведенческих стереотипов. Эти параметры становятся для врача материалом для оценки стиля и успешности проблемно-решающего поведения пациента, а также понимания важнейших личностных механизмов, лежащих в основе его психологического функционирования: копинга и психологической защиты.

Оценка этих параметров является важнейшим условием как для уточнения психодинамического профиля пациента, так и для формулирования целей психотерапии, основанных на понимании внутренних ресурсов пациента, которые терапевт должен оценить в начале психотерапевтического лечения и которым должен следовать в процессе терапии, с тем чтобы обеспечить устойчивый положительный результат лечения.

При этом основной целью диагностики должно стать выявление преобладающих механизмов психологической защиты, используемых пациентом.

Необходимость решения этой задачи обусловлена тем, что с позиций современных представлений о механизмах психологической защиты именно они обеспечивают способность личности поддерживать или восстанавливать душевное равновесие в ситуациях внешнего или внутреннего напряжения и расцениваются в качестве характеристик степени интеграции структуры личности. Развиваясь онтогенетически по направлению от примитивных форм к зрелым под воздействием различных факторов, они становятся устойчивыми личностными образованиями. Зрелые формы характеризуют хорошо интегрированную структуру личности, в то время как доминирование незрелых форм свойственно высокому уровню ее дезинтеграции. Критериями определения уровня психологической защиты являются следующие признаки: объект защиты, успешность, стабильность, подвижность и форма защиты. По этим критериям, уровню хорошей интеграции

личности соответствуют такие механизмы психологической защиты как вытеснение, рационализация; для умеренной интеграции личности характерны отрицание, обращение против себя, формирование реакции, изоляция и проекция. При низкой интеграции преобладает расщепление и связанная с ним проективная идентификация, идеализация либо обесценивание внешнего объекта. Дезинтеграция личности характеризуется психотическим расщеплением, психотическим отрицанием, психотической проекцией или проективной идентификацией. Таким образом, психотерапевту необходимо не только распознать форму психологической защиты, но и оценить степень ее зрелости.

В системе адаптивных реакций индивида механизмы психологической защиты связаны с копинг-механизмами. Копинг означает совладание, адаптивное поведение в целях восстановления равновесия. Сущность копинга рассматривается как когнитивные и поведенческие усилия по управлению специфическими внешними или внутренними требованиями (и конфликтами между ними), оцениваемые индивидом как напрягающие или превышающие ресурсы личности. При этом психическое здоровье в значительной степени коррелирует со способностью к адекватному когнитивному функционированию, а адаптационные проблемы объясняются:

а) проблемами восприятия/оценки, например, из-за неадекватной когнитивной репрезентации;
б) дисфункциональной реакции на адекватное восприятие. Последнее может происходить из-за ошибочного, автоматического, привычного реагирования или недостаточного опыта адекватного реагирования [1].

В настоящее время при исследовании копинга выделяют важность предиспозиционных переменных (черт личности) и подчеркивают важность ситуационных факторов (копинг как процесс), используя интериндивидуальные и интраиндивидуальные подходы. Интериндивидуальный подход к копингу определяется основными стилями копинга, т. е. привычными копинговыми стратегиями, используемыми конкретными индивидами при различных типах стрессовых ситуаций. Интраиндивидуальный подход к копингу основан на идентификации основных видов копинг-стратегий, используемых индивидом при конкретных типах стрессовых ситуаций. Этот подход предполагает, что индивид располагает репертуаром копинга, который ему доступен и из которого он может выбрать то, что по его установке будет наиболее эффективной стратегией, в зависимости от характера ситуаций [2].

Однако для того, чтобы достичь вышеуказанных целей, врачу нужен как материал, с которым ему необходимо работать, так и инструментарий, при помощи которого он мог бы «препарировать» представленный материал.

Основной задачей психотерапевта во время психотерапевтической сессии является:

1) чуткое выслушивание того, что сообщает ему пациент;
2) оценка и понимание сделанного сообщения, т. е. осмысление намерений пациента и их последствий как для его социального функционирования

и межличностных взаимодействий, так и относительно влияния намерений на страдания пациента;

3) принятие решения, каким способом передать пациенту свое понимание услышанного, т. е. сообщить пациенту понятое вами так, чтобы это было ему доступно.

Материалом для выслушивания и оценки являются различные повествования, представляемые пациентом. Однако не любое сообщение пациента может стать материалом для диагностики и интерпретации вышеуказанных личностных характеристик пациента.

Вербальный материал, пригодный для диагностики, должен соответствовать определенным параметрам, которые укладываются в современное понятие нарратива (от англ. *narrative* — повествовательный, «нарратив» означает «повествование, история, рассказ»).

Основные принципы нарративной психотерапии сформулированы в 90-е годы прошлого века [3, 4]. Нарратив связывает цепь жизненных событий в общем контексте, восприятие значения которого определяется как субъективной оценкой индивидуума, так и воздействием окружающего, где ведущую роль играет семья. Основные техники нарративной терапии включают а) экстернализацию проблемы, конкретизацию ее связи с окружающим миром, б) поиск альтернативных путей решения проблемы, коррекцию дефицитарности каузальной структуры субъективного восприятия своего нарратива, и в) помощь больному в идентификации его персональных ресурсов, которые могли бы способствовать решению проблемы.

Совместный анализ с врачом рассказа о своей жизни имеет следствием то, что нарратив не только описывает жизнь больного, но и влияет на его восприятие себя и окружающего на последующих этапах жизни, открывая перед ним альтернативные, более позитивные аспекты решения повседневных проблем и предотвращая таким образом стресс, ведущий к рецидиву психоза [5]. Позиция сотрудничества врача и больного в формулировании и анализе нарратива снижает остроту дефензивных реакций больных [6].

Нарративный подход является стратегией повышения эффективности когнитивно-поведенческой психотерапии, наиболее широко распространенной в настоящий момент в лечении больных с тяжелыми психическими расстройствами. Он ускоряет обнаружение дефектов проблемно-решающего поведения больных, целенаправленно ориентируя вмешательство врача в контексте его индивидуальной проблематики. Целью индивидуализации терапии является и то, что стандартные психообразовательные подходы в нарративной психотерапии на начальных этапах не используются, они могут подключаться в общий комплекс лечения на дальнейших этапах и лишь по мере необходимости [7].

Одной из важнейших целей нарративной психотерапии является коррекция метакогнитивных процессов, т. е. представлений больного о модусе и возможностях своего мышления, о том, как дефицитарность этих процессов негативно влияет на успешность проблемно-решающего поведения больных [8]. Дефицит метакогнитивных функций затрудняет целостность восприятия сложного образа себя

и окружающего мира и использование этой информации для адекватного решения жизненных проблем и значимого взаимодействия с окружающими. Анализ нарративных эпизодов является возможностью стимулирования метакогнитивных ресурсов больного.

Существенной особенностью нарративной психотерапии является фокусирование наряду с негативными аспектами жизни больного и на контенте позитивных ресурсов его проблемно-решающего поведения [9].

В контексте такого многомерного и сложного состояния как шизофрения нарратив является одним из немногих доступных инструментов, позволяющих больному связать воедино восприятие себя, каким он был до болезни, с тем, каким он стал в результате ее. Даже представляющийся иногда окружающим несообразным, такой нарратив может служить больному организующим механизмом, дающим возможности сохранения контроля, последовательности, гибкости и интеграции ментальных процессов. Более важной характеристикой нарративов является не их содержание, а возможность, которую они дают больному психозом, вновь стать хозяином своей истории и, следовательно, жизни, сохранять чувство целостности себя в дезорганизующем беспорядке последствий тяжелой болезни.

В нарративе должны быть заложены следующие составляющие:

1. Реальности социально обусловлены.

Когда терапевт выслушивает истории, приводимые пациентом, он должен иметь в виду, что в нарративе индивид конструирует модель реальности на основе своего опыта. То, какова она будет, зависит от множества условий и обстоятельств социальной среды, которые сложились еще до его рождения. В дальнейшем в создании личной истории человека и том, как она будет выглядеть, огромную роль играют родительские фигуры из детства, а в дальнейшем и многие значимые другие лица. В своем повествовании индивид приводит примеры взаимодействия с окружающими на основании того, что он считает истинным, реальным и значимым для себя, возможно, основываясь на своем восприятии социального контекста.

2. Реальности опосредуются через язык.

Воспринимая приводимую историю, терапевт слушает, как через язык опосредуются мир и убеждения пациента, как и что он в нем видит. При этом смысл несет не само слово, а слово в связи с социальным контекстом, что и дает возможности для обсуждения новых смыслов проблемных убеждений, чувств и форм поведения, которые могут породить возможность альтернативных видений реальности.

3. Реальности организуются и поддерживаются через нарратив.

При этом психотерапевт должен понимать, что если реальности индивида созданы в используемом им языке, они существуют и передаются в историях, в которых он живет и которые рассказывает.

Индивидуум организует свой опыт и память человеческих событий главным образом в форме нарратива, именно рассказываемые истории являются богатым источником знаний о тех смыслах, которые люди находят в своей повседневной жизни. То есть системы, в которых работают психотерапевты, — это нарративы,

в которые вовлечены сведения о пациенте, его опыте, его паттернах и структурах его личности, а также сведения о том, как он представляет окружающий мир.

Таким образом, в контексте понимания значения нарратива мы имеем возможность интерпретировать индивидуальный опыт пациента. Главная цель нарративной терапии — выявление новых, не рассказанных ранее жизненных историй, свидетельствующих о наличии у больного потенциальных психологических возможностей для успешного решения жизненных проблем с использованием альтернативных стратегий совладания с ними. Такие альтернативные стратегии появляются в поле зрения больного по мере привлечения жизненного материала успешного проблемно-решающего поведения окружающих. Ведет ли нарратив к формулированию альтернативных поведенческих стратегий, становится критерием для отсечения из него лишнего материала, не способствующего достижению этой цели.

Работая с нарративами, из многообразия вербальной продукции терапевту необходимо понять:

1) какие истории поддерживают проблемы данного человека?
2) есть ли такие доминирующие истории, которые подавляют или ограничивают жизнь этого человека?
3) способствуют ли предъявляемые истории продуктивности психотерапевтического процесса в достижении инсайта или, напротив, тормозят его, являясь проявлением сопротивления?
4) являются ли истории одного пациента вариациями одного сюжета или «сюжетные линии» у него разнообразны?

В семантически полноценном нарративе должна присутствовать репрезентация в истории временной последовательности, включающей какие-либо действия автора, ментальные и/или физические, ведущие к изменению его собственного состояния или его окружения (ситуации или иных действующих лиц). Такие изменения могут принимать форму осложнения во взаимоотношениях с окружающими лицами или нарушения плана претворения в жизнь намерений автора в предъявленной истории. При этом изменения состояния включают в себя изменения физического или ментального состояния, перемещения в пространственном и/или социальном континууме автора или других действующих лиц. Существенны отчетливые и конкретные указание на место и время действия, а также на действующих лиц.

В идеале, психотерапевт, основываясь на представленном нарративе, должен извлечь из его содержания максимум полезной информации, которая могла бы способствовать решению важных задач, в число которых входит формирование цели психотерапии и фокусов психотерапевтических вмешательств:

1) выделение основной темы конфликта;
2) выявление мотивов и потребностей пациента;
3) опознавание копинг-стратегий, присущих данному пациенту;
4) выделение преимущественных механизмов психологической защиты, используемых пациентом в проблемной ситуации.

Таким образом, важнейшей задачей для психотерапевта является правильный выбор материала, пригодного для детального анализа, который позволил бы всесторонне оценить приспособительное поведения пациента, используемые им проблемно-решающие стратегии, на основании которых можно было бы произвести оценку лежащих в их основе наиболее важных образований личностной структуры — механизмов психологической защиты. Особенно важное значение это имеет для больных с тяжелыми психическими расстройствами.

Кроме того, именно выявление и дальнейшая коррекция механизмов психологической защиты, являющихся наиболее уязвимой частью личностной структуры у этого контингента больных, позволяет добиться наиболее устойчивого результата в улучшении их приспособительного поведения и сократить сроки психотерапевтического лечения за счет появляющейся возможности в более короткие сроки справиться с сопротивлением, которое неизбежно возникает в ходе психотерапевтического лечения.

ОПИСАНИЕ АЛГОРИТМА

Материалом для анализа является аудиозапись и/или транскрипт полуструктурированного интервью пациента, отвечающего критериям нарратива. Для получения анализируемого материала больному предлагается привести от трех до пяти различных историй, сохранившихся в его памяти и связанных с ощущением субъективных трудностей в достижении желаемой цели и/или сопровождаемых негативными эмоциями. При этом подчеркивается, во-первых, что события историй могут быть как совсем недавними, так и отставленными во времени, во-вторых, что в ней могут быть задействованы любые действующие лица, и, в-третьих, предлагается изложить историю максимально подробно, «как маленький фильм, который мог бы увидеть зритель». Больному указывается, что каждая из приведенных историй должна иметь продолжительность 15–20 минут.

Врач внимательно выслушивает высказывания пациента, задавая, по необходимости, наводящие вопросы и/или возвращая больного к центральной теме повествования с целью поддержания нарратива.

По завершении пациентом описания предъявленной истории, для достижения понимания преобладающих механизмов психологической защиты, используемых пациентом, врачу необходимо придерживаться следующей последовательности при оценке полученного материала (рис. 1).

Для получения необходимой для оценки информации врач должен провести полуструктурированное интервью по следующей схеме:

Для понимания ядерного конфликта:

а) обсуждаются желания, потребности, намерения пациента, то есть то, что он предполагал достичь в интеракции с окружающими людьми в приведенной им ситуации нарратива, по приведенной далее типологии.

Рис. 1

Потребности, желания, намерения:

1. Доверять другим (не быть обманутым).
2. Быть любимым (вызывать романтические чувства).
3. Быть уважаемым (ценимым, значимым для других).
4. Быть принятым (быть не осуждаемым, одобряемым).
5. Принимать помощь (быть защищенным, поддерживаемым).
6. Отстаивать самого себя (добиваться признания своих прав).
7. Быть понятым (быть правильно воспринятым).
8. Быть контролируемым другими (покорным, зависимым, руководимым).
9. Быть свободным от ответственности (избегать ответственности, обязательств).
10. Противостоять другим (противиться господству, влиянию, конкурировать).

11. Быть независимым (быть свободным, непринуждаемым).
12. Быть успешным, знаменитым (ощущать свое превосходство).
13. Сотрудничать (идти на контакт).
14. Быть открытым (выражать самого себя, общаться).
15. Контролировать других (господствовать, вести дела по своему усмотрению).
16. Помогать другим (защищать других).
17. Нравиться другим (окружающие заинтересованы во мне).
18. Избегать конфликтов (идти на компромисс, приспосабливаться).
19. Быть самим собой (не приспосабливаться, быть уникальным).
20. Быть близким к другим (быть дружелюбным).
21. Чувствовать себя комфортно (безопасно, безболезненно).
22. Не быть обиженным (избегать боли, раздражения, отвержения).
23. Разрядить внутреннее напряжение.
24. Быть как все.

б) уточняются действия субъекта, которые он предпринимал для достижения удовлетворения своих желаний, намерений или потребностей, то есть анализируются вербальная продукция и поступки пациента в приведенном нарративе;

в) проводится анализ того, каких реакций со стороны объекта ожидал пациент в результате приведенной интеракции;

г) уточняются реакции «объекта», то есть того или тех, с кем взаимодействовал субъект. Здесь должна быть получена информация о том, что говорил и как действовал «объект» в приведенной ситуации нарратива;

д) проводится опрос, направленный на раскрытие реакций «субъекта» в приведенной истории, то есть оценивается степень фрустрации, возникшей в результате неосуществления желаний, потребностей или намерений пациента;

е) на основе полученных сведений выявляются истинные желания, потребности и намерения пациента. Таким образом определяется ядерный конфликт, который основан на одной из фрустрированных потребностей, типология которых приведена выше.

Следующим этапом анализа полученного материала является выявление копинг-стратегий, которые преимущественно использует пациент в приведенных нарративах для снижения уровня своей фрустрированности и преодоления остроты ядерного конфликта:

а) мыслительный копинг оценивается врачом на основании того, насколько пациент посредством когнитивных приемов сумел снизить уровень фрустрированности, возникшей в результате недостижения своих желаний, потребностей или намерений;

б) проводится сопоставление между ожидаемой пациентом и выраженной реакцией объекта, то есть между тем, как должны были действовать другие лица в ожиданиях пациента, и тем, как они действовали в приведенном нарративе. При этом устанавливается степень несоответствия между ожиданиями пациента и выраженной реакцией объекта.

Для распознавания механизмов психологической защиты врачу необходимо использовать весь спектр полученной информации и проанализировать уже типизированные данные:

а) оценить, насколько сформулированные желания, потребности и намерения были реалистичны и соответствовали реальным ситуациям, приведенным в полученных нарративах;

б) произвести анализ причин несоответствия: выявить способность пациента распознавать реалистичность своих желаний, потребностей, намерений применительно к ситуации, приведенной в представленном нарративе. Уточнить способность пациента распознать, насколько адекватны с его точки зрения были ожидаемые реакции объекта и что предпринимал пациент для достижения своих потребностей и преодоления противоречий с объектом. При помощи полученного материала идентифицируется дефицит поведенческого копинга и производится анализ механизмов психологической защиты на основании того, каким образом пациент объясняет предпринятые действия, и его возможностей распознавать несоответствия;

в) оценить дефицит мыслительного копинга: насколько ригидны были ожидания пациента, имелись ли альтернативные предположения о возможных действиях объекта, способен ли пациент распознавать потребности объекта, диктующие его поведение. На основании полученного материала выявляются и подвергаются коррекции механизмы психологической защиты;

г) сформулировать альтернативные варианты поведенческого и мыслительного копинга.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Применение представленного алгоритма повышает точность и сокращает время диагностики по психодинамическому профилю психиатрического контингента больных по сравнению с неструктурированной эксплорацией их конфликтной проблематики. Это приводит к экономическому эффекту за счет сокращения длительности психотерапевтического лечения, так как становится возможным:

1) отсечение случайных выходов на нестержневые конфликты;
2) более быстрый доступ к выявлению типов механизмов психологической защиты;
3) превентивное ослабление сопротивления, неизбежно возникающего в ходе психотерапии;
4) коррекция неэффективных механизмов психологической защиты в результате синтеза когнитивного и психодинамического подходов;
5) повышение компактности и рентабельности психотерапевтической процедуры.

В условиях психиатрического отделения было обследовано 46 больных (18 мужчин, 28 женщин), диагностированных согласно критериям МКБ-10 в рубриках F2, F3, F6. Было получено и проанализировано 136 нарративов. Статистическую обработку осуществляли в программах MIDAS и PPSS.

При статистической обработки результатов была установлена достоверно большая частота встречаемости мыслительного копинга «мыслительное застревание» ($p < 0,05$) и механизма психологической защиты «идеализация» ($p < 0,05$) при наличии ядерного конфликта «потребность поддержки/принятия», а также механизма психологической защиты «проекция» при ядерном конфликте «соперничество» ($p < 0,01$) (см. Приложение 1).

Также были выявлены достоверные вероятности наличия связей между МПЗ «отрицание» и мыслительными копингами «отрицание вины» ($p < 0,005$) и «попытки умерить свою реакцию» ($p < 0,05$), манифестным копингом «заместительное удовлетворение» ($p < 0,05$); МПЗ «проекция» и мыслительным копингом «мыслительное застревание» ($p < 0,05$), манифестными копингами «потребность в социальной поддержке» ($p < 0,05$), «обращение к лекарствам» ($p < 0,05$); МПЗ «регрессия» и мыслительными копингами «мыслительное застревание» ($p < 0,05$), «перекладывание ответственности» ($p < 0,05$), манифестным копингом «отвлечение от ситуации» ($p < 0,005$); МПЗ «идентификация» и мыслительным копингом «самообвинение» ($p < 0,005$); МПЗ «рационализация» и мыслительным копингом «снижение масштаба переживаний», «непринятие всерьез» ($p < 0,005$), манифестным копингом «попытки контролировать ситуацию» ($p < 0,005$); МПЗ «идеализация» и мыслительными копингами «отрицание вины» ($p < 0,05$) и «отчаяние» ($p < 0,005$); МПЗ «замещение» и манифестными копингами «агрессия» ($p < 0,01$) и «отыгрывание вовне» ($p < 0,005$) (см. Приложение 2).

Список литературы

1. *Reicherts M., Kaeslin S., Scheurer F., Fleichhauer J., Perrez M.* Belastungsverarbeitung bei endogen Depressiven // Zeitschrift fur Klinische Psychologie, Psychopathologie und Psychotherapie. — 1987. — Bd. 35. — S. 197–210.
2. Handbook of Coping: theory, research, application / M. Zeidner, N. S. Endler (eds.). — New York: John Wiley & sons, inc., 1996. — 728 p.
3. *White M.* Narrative group therapy with the seriously mentally ill: a case study. Reauthoring lives: interviews and essays. — Adelaide, Dulwich Centre Publi-cations, 1995.
4. *Carr A.* Michael White's narrative therapy // Contemporary Family Therapy: an International Journal. — 1998. — Vol. 20, N 4. — P. 495–503.
5. *Vrbova K. et al.* Narrative cognitive behavior therapy for psychoses // European Psychiatry. — 2012. — Vol. 27 (2). — P. 1. doi:10.1016/S0924-9338 (12) 75341-5.
6. *Mehl-Madrona L., Mainguy B.* Comparisons of narrative psychotherapy to conventional CBT for the psychotherapy of psychoses and bipolar disorder // European Psychiatry. — April 2017. — Vol. 41, Supplement. — P. S779.
7. *Prasko J. et al.* Narrative cognitive behavior therapy for psychosis // Act. Nerv. Super. Rediviva. — 2010. — Vol. 52, N 2. — P. 135–146.
8. *Lysaker P. et al.* Addressing metacognitive capacity for reflection in the psychotherapy for schizophrenia: a conceptual model of the key tasks and processes // Psychol. Psychother. — 2011. — Vol. 84. — P. 58–69.
9. *Seligman M. et al.* Positive psychology progress: empirical validation of interventions // Am. Psychol. — 2005. — Vol. 60, N 5. — P. 410–421.

Список сокращений

МПЗ — механизмы психологической защиты

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Взаимосвязи ядерных конфликтов с механизмами психологической защиты и копинг-стратегиями

Ядерный конфликт	Механизм психологической защиты		Мыслительный копинг
	Идеализация	Проекция	Мыслительное застревание
Потребность поддержки/ принятия	+	–	+
Конфликт с авторитарностью	–	–	–
Соперничество	–	+ +	–
Желание господствовать	–	–	–

Примечание: «+ +» — умеренная положительная связь;
«+» — слабоположительная связь;
«–» — отсутствие связи.

Приложение 2

Взаимосвязи механизмов психологической защиты и копинг-стратегий

МПЗ	Мыслительный копинг							Манифестный копинг						
	Отрицание вины	Попытки умерить свою реакцию	Мыслительное застревание	Перекладывание ответственности	Самообвинение	Снижение масштаба переживаний,	Отчаяние	Заместительное удовлетворение	Потребность в социальной поддержке	Обращение к лекарствам	Отвлечение от ситуации	Попытки контролировать ситуацию	Агрессия	Отыгрывание вовне
Отрицание	+ + +	+	–	–	–	–	–	+	–	–	–	–	–	–
Проекция	–	–	+	–	–	–	–	–	+	+	–	–	–	–
Регрессия	–	–	+	+	–	–	–	–	–	–	+ + +	–	–	–
Идентификация	–	–	–	–	+ + +	–	–	–	–	–	–	–	–	–
Рационализация	–	–	–	–	–	+ + +	–	–	–	–	–	+ + +	–	–
Идеализация	+	–	–	–	–	–	+ + +	–	–	–	–	–	–	–
Замещение	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	–	+ +	+ + +

Примечание: «+ + +» — отчетливая положительная; «+ +» — умеренная положительная связь;
«+» — слабоположительная; «–» — отсутствие связи.

ЗЛОКАЧЕСТВЕННОЕ ТЕЧЕНИЕ СИНДРОМА ЗАВИСИМОСТИ ОТ АЛКОГОЛЯ

К. В. Рыбакова, А. В. Трусова, Л. В. Веретило, Е. М. Крупицкий

ВВЕДЕНИЕ

В 2016 году Всемирная организация здравоохранения сформулировала приоритетные задачи развития мирового здравоохранения до 2030 года. Задачей 3.5 стало усиление профилактики и лечения токсикоманий, включая наркомании, алкогольную зависимость и употребление алкоголя с вредными последствиями.

Несмотря на некоторые всемирные позитивные тенденции в распространенности злоупотребления алкоголем, смертности и заболеваемости, ассоциированной с алкоголем, появившиеся с 2010 года, прогресса в сокращении потребления количества алкоголя на душу населения в мире нет, и глобальное бремя болезней, связанных с алкоголем, продолжает быть высоким: в Европе 10,1% всех смертей являются ассоциированными со злоупотреблением алкоголем.

Одним из основных индикаторов, характеризующих алкогольную ситуацию в любой стране мира, считается уровень среднего потребления алкоголя на душу населения в год. Несмотря на то, что этот показатель в России в последние 5 лет значительно снизился, он остается достаточно высоким и составляет по данным 2016 года 11,7 литра чистого алкоголя, что выше, чем в таких странах, как США, где аналогичный показатель составляет 9,8 литра, в Швеции — 9,2 литра, Нидерланды — 8,7 литра, Япония — 8,0 литров и Италия — 7,5 литра.

Данные государственной статистики в России свидетельствуют о том, что суммарное число лиц, зарегистрированных наркологической службой, в число которых входят лица, употребляющие алкоголь с вредными последствиями и больные с алкогольной зависимостью, в том числе осложненной развитием алкогольных психозов, составляют почти 2% общей численности населения страны. Почти 90% больных с зависимостью от алкоголя находятся в трудоспособном возрасте — от 20 до 59 лет, все чаще алкогольная зависимость диагностируется у сравнительно молодых пациентов — в возрасте до 30 лет. Формирование зависимости в молодом возрасте, как правило, характеризуется быстрым (2–3 года от начала систематической алкоголизации) клиническим оформлением основных симптомов и синдромов алкогольной болезни, нарастанием интеллектуально-мнестического дефицита, социальной дезадаптацией, резистентностью к терапии, непродолжительными и нестойкими ремиссиями. Данный клинический вариант синдрома алкогольной зависимости в отечественной литературе принято обозначать как злокачественный.

Помимо перечисленных выше признаков, для злокачественного типа течения алкогольной зависимости характерно достаточно быстрое появление расстройств, относящихся к поздним этапам болезни, в частности признаков органического поражения головного мозга. В структуре синдрома отмены алкоголя у данной группы больных также имеются особенности, проявляющиеся стойкими

нарушениями сна, галлюцинаторными включениями и общей паранойяльной настроенностью, что требует проведения дифференциальной диагностики подобных состояний. У этой группы больных высок риск развития осложнений синдрома отмены алкоголя в виде алкогольного делирия и судорожных припадков. Кроме того, в клинической картине могут появляться острые психотические эпизоды и выраженные аффективные нарушения, которые также нуждаются в категоризации для определения дальнейшей стратегии терапии. Особенностью злокачественного течения алкогольной зависимости является компульсивное влечение к алкоголю даже на начальных стадиях развития заболевания, что препятствует формированию устойчивой ремиссии. Социально-психологические мотивы употребления алкоголя этими больными зачастую носят незрелый характер, например, мотивы, связанные с подростковыми реакциями эмансипации — выпить назло, доказать взрослость, завоевать или поддержать авторитет в компании.

За рубежом понятие злокачественности алкоголизма появилось в классификации Е. Джеллинека [Jellinek E., 1960], который среди пяти типов описал дельта и гамма-формы алкоголизма, отличавшиеся разными вариантами течения и злокачественности: как правило, злокачественный тип течения алкогольной зависимости возникает в молодом (до 30 лет) возрасте, характеризуется практически безремиссионным течением и резистентностью к терапии. В 1981 году К. Клонингер [Cloninger C. R. et al., 1981; Cloninger C. R., 1987] выделил два варианта алкоголизма: 1-й тип с ранним («early-onset») и 2-й тип поздним («late-onset») началом, причем первый характеризовался выраженной наследственной отягощенностью.

Основной причиной злокачественного течения синдрома алкогольной зависимости традиционно считается сопутствующее органическое поражение головного мозга различной этиологии. Как правило, речь идет о черепно-мозговых травмах, сосудистом поражении и последствиях нейроинфекций. О «злокачественном течении» алкогольной зависимости писал еще В. М. Воловик (1965), обозначая злокачественный алкоголизм как «хронический алкоголизм на патологически измененной почве». Вместе с тем, ряд исследователей отмечают, что злокачественный алкоголизм нередко встречается при психопатиях и неврозах, коморбидных с алкогольной зависимостью, а также при наследственной отягощенности психическими и наркологическими заболеваниями. В последние годы в генезе злокачественного варианта алкогольной зависимости, наряду с наследственной отягощенностью, существенное значение придается раннему детскому стрессу: развод и смерть родителей, эмоциональная депривация, физическое и сексуальное насилие и т. д.

Несмотря на наличие описаний злокачественного течения алкогольной зависимости на фоне органического поражения головного мозга разной этиологии, в современной наркологии имеются пробелы в разработке дифференцированных лечебных подходов, основанных на выделении отдельных типов или клинических вариантов злокачественного течения алкоголизма, а также в количественной оценке злокачественности его течения.

1. Этиология злокачественного течения синдрома алкогольной зависимости

В настоящее время большинством исследователей признается сложная многофакторная этиология злокачественного течения алкогольной зависимости.

Существует ряд возможных путей воздействия этанола на центральную нервную систему: прямая нейротоксичность, токсичность побочных продуктов метаболизма (например, ацетальдегид), и эффекты, связанные с вторичным состоянием дефицита витаминов, питательных веществ, а также с развитием хронического заболевания печени. Развитие методов нейровизуализации значительно способствовало пониманию структурных и функциональных изменений, возникающих вследствие хронической алкогольной интоксикации на головной мозг. Систематический обзор литературы, включающий 140 исследований функциональной и структурной визуализации [Bühler M., Mann K., 2011], показал, что хроническое употребление алкоголя ведет к уменьшению объема серого (преимущественного в лобной и височных областях) и белого вещества головного мозга, микроструктурному разрушению различных участков белого вещества, которое частично обратимо при полном прекращении употребления алкоголя. Результаты функциональных методов визуализации выявили такие обменные изменения в головном мозге как снижение метаболизма глюкозы и нарушения баланса нейротрансмиттерных систем. Кроме того, функциональные методы визуализации обнаружили повышенную активность головного мозга в мезокортиколимбической системе в ответ на алкоголь-значимые картинки по сравнению с алкоголь-нейтральными стимулами, что может иметь прогностическую значимость в отношении рецидива алкогольной зависимости.

С другой стороны, результаты ряда исследований показывают, что существуют наследственные эндофенотипы, предрасполагающие к развитию алкогольной зависимости [Bell R. L. et al., 2016].

Данные магнитно-резонансной томографии, полученные при сравнительном изучении объема головного мозга детей, подростков и молодых людей из семей с наследственной отягощенностью алкогольной зависимостью и контрольных групп (лица, сопоставимые по возрасту, без семейного анамнеза злоупотребления алкоголем или наркотиками), демонстрируют, что у лиц с высоким риском развития зависимости от алкоголя изначально существует ряд структурных изменений. Для данной категории лиц характерен локальный дефицит объема белого вещества в мозолистом теле и правой орбито-фронтальной коре, а также низкая фракционная анизотропия. Кроме того, у них был обнаружен уменьшенный объем серого вещества в лобной, поясной и парагиппокампальных извилинах, а также в миндалине, таламусе и мозжечке. Выявленные структурные отклонения связаны с более высоким уровнем импульсивности и нарушениями исполнительских функций, что может увеличивать риск развития алкогольной зависимости. Помимо высокого риска развития алкогольной зависимости, для лиц молодого возраста данного эндофенотипа после формирования заболевания, характерен злокачественный тип течения, который проявляется высоким уровнем

прогредиентности, ранними и тяжелыми осложнениям (криминальное поведение, психозы, суициды).

1.1. Прямое повреждающее действие этанола на головной мозг

Мозг претерпевает значительные структурные и функциональные изменения между детством и подростковым возрастом, причем созревание начинается в раннем взрослом возрасте. Объем серого вещества обычно уменьшается после полового созревания, что связано с устранением слабых синаптических связей. В то же время, по-видимому, продолжают развиваться волоконные тракты белого вещества, что позволяет обеспечить более эффективную и быструю связь между областями мозга. Созревание обычно начинается в сенсомоторных областях более низкого порядка, в то время как области мозга, связанные с когнитивным функционированием более высокого порядка (например, лобно-подкорковые области мозга), развиваются позже в подростковом возрасте. Здоровое развитие мозга в детском и подростковом возрасте имеет важное значение для оптимальной нейрокогнитивной деятельности, причем даже незначительные изменения в развитии нервной системы (например, изменения структурного объема мозга, толщины коры, демиелинизация) влияют на когнитивное, эмоциональное и социальное функционирование. У подростков, злоупотребляющих алкоголем, наблюдаются изменения как в структурах серого, так и белого вещества головного мозга, а также аберрации в мозговой деятельности. Эти структурные и функциональные нарушения связаны с ухудшением нейрокогнитивных показателей при тестировании внимания, рабочей памяти, пространственного функционирования, вербальной и зрительной памяти, а также исполнительного функционирования и могут являться факторами, способствующими быстрому формированию и злокачественному течению алкогольной зависимости.

1.2. Значение перенесенной черепно-мозговой травмы в развитии злокачественного течения синдрома зависимости от алкоголя

Черепно-мозговая травма является сложным патофизиологическим процессом, который может включать в себя гибель нейронов, разъединение и дегенерацию аксонов, метаболическую дисфункцию и аберрантную нейропластичность. Черепно-мозговая травма — не дискретное событие, но начало текущего процесса, включающего восстановление, адаптацию и уязвимость к множеству других болезненных состояний. В частности, дети и подростки, перенесшие черепно-мозговую травму, менее склонны к окончанию школы и сохранению занятости и подвержены большему риску неврологических и психических расстройств, в том числе алкогольной зависимости. Дети, получившие травмы в возрасте до пяти лет, более чем в 3,6 раза чаще злоупотребляют психоактивными веществами в подростковом возрасте по сравнению со здоровыми сверстниками. Пациенты в условиях стационарной реабилитации для ЧМТ более чем в два раза чаще соответствовали диагностическим критериям злоупотребления психоактивными веществами, если они перенесли предыдущую травму в возрасте до 16 лет.

При ЧМТ часто повреждаются кортиколимбические структуры, которые регулируют состояния настроения, эндокринную и вегетативную функции, а также индуцируются долгосрочные воспалительные реакции, которые могут усиливать симптомы аффективных расстройств и способствовать когнитивному снижению с ослаблением контроля над импульсами, что способствует быстрому формированию алкогольной зависимости.

Алкогольная зависимость, протекающая на фоне посттравматического поражения головного мозга, характеризуется более тяжелыми когнитивными расстройствами, выраженными нарушениями памяти и исполнительских функций. У данной группы больных в состоянии алкогольной интоксикации отмечаются частые дисфорические формы опьянения с эпизодами возбуждения и агрессии. На атипичные формы опьянения со значительным возбуждением, жестокостью и агрессией, вплоть до правонарушений у лиц с органическим поражением ЦНС, страдающих алкоголизмом, указывают О. М. Калина (1982), В. А. Семке (2000), Л. В. Веретило (2014).

2. Верификация органического генеза злокачественного синдрома зависимости от алкоголя

У значительной части больных со злокачественным течением алкогольной зависимости при анамнестическом обследовании выявляются и другие знаки резидуально-органического поражения головного мозга. Как показывает клиническая практика, у пациентов со злокачественным алкоголизмом в детском (до 3 лет) возрасте отмечались фебрильные судороги, сноговорение, снохождение, ночной энурез, гиперактивность, до 30% этих пациентов находились под наблюдением неврологов, посещали логопедов. При углубленном клиническом исследовании у них выявляется астено-невротическая симптоматика, сопровождавшаяся вегетативными нарушениями и головными болями, метеочувствительность, когнитивный дефицит в виде нарушения запоминания и ретенции информации, отвлекаемость, трудности в переключении внимания.

Для верификации органического поражения головного мозга любого генеза необходимо проведение дополнительного инструментального обследования, к основным методам которого относятся рентгенография черепа, магнитно-резонансная томография (МРТ), функциональная магнитно-резонансная томография (фМРТ), ультразвуковая доплерография сосудов головного мозга и шеи, электроэнцефалография.

Осуществление дополнительной диагностики позволяет оценить:

— общее функциональное состояние головного мозга;
— степень насыщения мозговой ткани кислородом и глюкозой;
— степень и локализацию атрофических процессов головного мозга;
— наличие очагов демиелинизации;
— наличие пароксизмальной активности и локальные нарушения биоэлектрической активности головного мозга.

Результаты вышеперечисленных исследований выявляют такие изменения как:
— трещины и переломы костей черепа;
— внутричерепную гипертензию;
— опухоли головного мозга;
— заместительную гидроцефалию, в том числе кистозно-слипчивого характера;
— патологические изменения сосудистой системы головного мозга (аномалии развития, мальформации, тромбозы);
— наличие воспалительного процесса.

3. Личностные особенности больных со злокачественным течением синдрома алкогольной зависимости

Личностные особенности больных, у которых диагностируется злокачественное течение алкогольной зависимости, можно разделить на две группы: 1) преморбидные; 2) являющие следствием хронической алкогольной интоксикации.

К общим преморбидными личностным чертам, предрасполагающим к возникновению алкогольной зависимости, большинство исследователей относят импульсивность, слабый поведенческий контроль, в том числе неспособность сдерживать гнев, невротизм и негативную аффективность (склонность к тревожным и депрессивным расстройствам).

Способствующим фактором развития злокачественного течения алкогольной зависимости является наличие пьющего родителя. Подростки, имеющие семейную историю алкоголизма, обладают сниженной стрессовой устойчивостью, в основе которой лежат изменения физиологической реакции на стресс, помимо физиологических предпосылок, подростки в таких семьях лишены должного родительского контроля и поддержки.

Общепризнанным является тот факт, что пациенты с антисоциальным расстройством личности начинают употреблять алкоголь в более раннем возрасте, испытывают более выраженные профессиональные и/или социальные последствия из-за употребления алкоголя, а алкогольная зависимость, как правило, имеет злокачественный тип течения.

Вследствие развития заболевания у пациентов усиливаются преморбидные черты характера, становится выраженным экстрапунитивный тип реагирования на жизненные ситуации, желание уйти от ответственности, переложить ответственность за свою жизнь и принятие решений на окружающих. Больные становятся более капризными, требовательными, у них снижается работоспособность и волевые качества в целом, что приводит к социальной дезадаптации. Одновременно с заострением преморбидных черт формируются изменения личности, характерные для алкогольной болезни: снижение круга интересов, смещение коммуникативных интересов к временным случайным собутыльникам, неразборчивость в связях, нарастание анозогнозии и снижение критических способностей, в первую очередь способности оценивать свою собственную личность.

Данные наших исследований [Веретило Л.В. и др., 2014], полученные с помощью шкалы SNAP-IV и теста агрессивности Басса–Дарки, определяющего качественные и количественные характеристики агрессивности как индивидуального свойства у зависимых от алкоголя больных (табл. 1), демонстрируют ряд личностных особенностей, характерных для пациентов со злокачественным течением алкоголизма в сравнении с пациентами, у которых алкогольная болезнь имеет умеренно-прогредиентный тип течения.

Таблица 1

Психологические особенности больных со злокачественным течением алкогольной зависимости

	Больные со злокачественным течением алкогольной зависимости		**Больные с умеренно-прогредиентным типом алкогольной зависимости**	
	M	**SE**	**M**	**SE**
Шкала SNAP-IV — «Невнимательность»	1,08*	0,51	0,82	0,40
Шкала SNAP-IV — «Гиперактивность»	1,04**	0,37	0,78	0,38
Шкала SNAP-IV — «Импульсивность»	0,74	0,46	0,64	0,48
Шкала SNAP-IV — «Оппозиционные расстройства»	1,00**	0,47	0,73	0,38
Тест Басса–Дарки — «Физическая агрессия»	6,50**	1,54	5,32	1,74
Тест Басса–Дарки — «Косвенная агрессия»	4,96	1,90	4,95	2,04
Тест Басса–Дарки — «Раздражение»	6,29*	2,36	5,42	1,75
Тест Басса–Дарки — «Негативизм»	2,96	1,35	2,89	1,23
Тест Басса–Дарки — «Обида»	5,25	1,73	4,84	1,28
Тест Басса–Дарки — «Подозрительность»	5,88**	1,63	4,21	2,27
Тест Басса–Дарки — «Вербальная агрессия»	8,04	2,43	8,53	2,29
Тест Басса–Дарки — «Чувство вины»	7,33	1,33	6,89	2,08
Тест Басса–Дарки — «Индекс враждебности»	11,17**	2,52	9,05	3,13
Тест Басса–Дарки — «Индекс агрессивности»	20,83	4,72	19,26	4,43

Примечание. Статистическая достоверность различий между группами (U-тест Манна–Уитни): * — $p < 0,05$, ** — $p < 0,01$.

С помощью шкалы SNAP-IV ретроспективно выявляются признаки синдрома дефицита внимания с гиперактивностью в детстве. У больных со злокачественным течением алкогольной зависимости средние оценки показателей

«Невнимательность», «Гиперактивность» и «Оппозиционные расстройства» (упрямство, негативизм) значимо выше, чем у больных с умеренно-прогредиентным типом течения, что можно рассматривать как свидетельство ранних признаков резидуально-органической недостаточности.

Согласно полученным данным по шкале Басса–Дарки больные со злокачественным течением алкогольной зависимости более, чем больные с умеренно-прогредиентым течением, склонны проявлять физическую агрессию по отношению к окружающим, у них более выражена подозрительность и обидчивость, враждебность по отношению к окружающим, а также аутоагрессивные проявления — чувство вины и угрызения совести, что также может являться проявлениями церебро-органической недостаточности.

Особенностью использования больными со злокачественным течением алкогольной зависимости копинг-стратегий (тест Лазаруса) было более частое, по сравнению с группой пациентов с умеренно-прогредиентным течением, использование копинга «Дистанцирование». Этот копинг-механизм относится к неконструктивным, затрудняющим адаптацию и представляет собой когнитивные усилия, направленные на отдаление от фрустрирующей ситуации и, тем самым, уменьшение ее значимости, то есть большую склонность к снижению уровня притязаний в рамках алкогольных изменений личности.

Результаты 16-факторного личностного опросника Кеттелла (форма С) обнаруживают у данной группы больных недостаток внутренних регуляторов поведения (низкие значения фактора G), озабоченность, склонность все усложнять, ригидность, жесткое следование привычкам, невозможность быстро принимать решения в конкретной ситуации (низкие значения фактора F). Для них характерны частая фрустрированность, напряженность, состояние возбуждения, а также различные проявления астении — такие больные с трудом переключаются, часто чувствуют разбитость, усталость, затруднения в психическом и физическом восстановлении. Кроме того, их характеризует эмоциональная неустойчивость с преобладанием пониженного настроения, раздражительность по пустякам, непереносимость критики, трудности со сном (фактор Q_4).

Был проведен факторный анализ данных, полученных с помощью теста Кеттелла. В результате были выделены 2 наиболее значимых фактора: первый фактор составили следующие показатели теста Кеттелла: E+, G-, H+, L+ и Q3- — он получил условное название «фактор эксплозивности» (ФЭ). Второй фактор составили другие показатели теста Кеттелла: C-, E-, H-, L-, O+ и Q2- — он был обозначен как «фактор астеничности» (ФА).

4. Коэффициент злокачественности

В результате анализа клинических данных, полученных при сравнении группы больных со злокачественным течением алкогольной зависимости с группой пациентов с умеренно-прогредиентным типом течения заболевания, был разработан «коэффициент злокачественности» (КЗ), который рассчитывается по формуле:

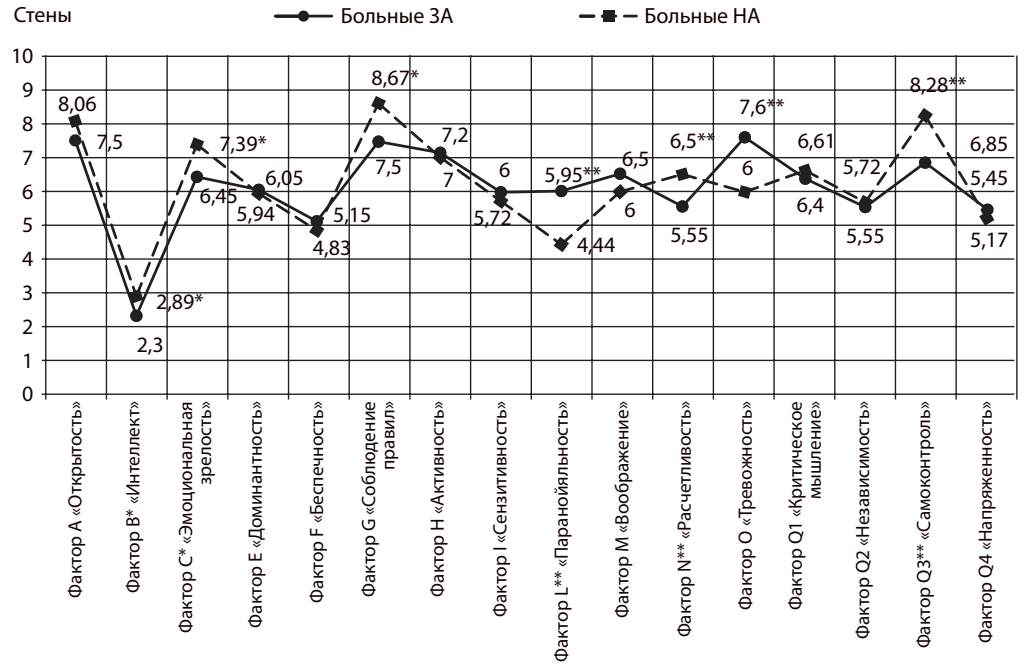


Рис. 1. Усредненные групповые профили больных изучаемых групп (тест Кеттелла 16PF)

Примечание. Статистическая достоверность различий между группами (U-тест Манна–Уитни): * — $p < 0{,}05$; ** — $p < 0{,}01$

$$КЗ = 1 - \left(\frac{n}{m} \times r_1 + \frac{p}{q} r_2 \right),$$

где: n — длительность формирования синдрома отмены алкоголя (годы);

m — возраст больного (годы);

p — сумма всех ремиссий (годы);

q — давность формирования синдрома отмены алкоголя (годы);

r_i – значимость показателя, рассчитывающаяся в соответствии с правилом Фишберна при условии ранжирования показателей в порядке убывания значимости по формуле:

$$r_i = \frac{2(n - i + 1)}{(N + 1)N},$$

где: N — количество показателей.

Для данной конкретной модели $N = 2$, соответственно $r_1 = 0{,}67$, $r_2 = 0{,}33$.

Различия в количественной оценке злокачественности течения алкогольной зависимости, определяемой в соответствии с предложенной формулой

коэффициента злокачественности, выявили следующие статистически значимые различия между больными изучаемых групп: у больных с умеренно-прогредиентным типом течения зависимости от алкоголя средняя величина коэффициента злокачественности составила $0,86 \pm 0,02$, а в группе больных со злокачественным типом течения — $0,92 \pm 0,01$ ($p < 0,05$).

Для подсчета коэффициента злокачественности необходимы переменные, стандартно определяемые для каждого больного алкоголизмом (возраст больного, длительность формирования синдрома отмены алкоголя, суммарная длительность периодов ремиссии за все время заболевания и давность формирования синдрома отмены алкоголя), что делает подсчет коэффициента несложным в рутинной клинической практике. Использование данного коэффициента позволяет получить количественную оценку злокачественности течения алкогольной зависимости, важную как для индивидуальной работы с пациентами, так и для скрининговых обследований.

5. Клинические варианты течения злокачественного алкоголизма

Сниженная толерантность к алкоголю у больных алкогольной зависимостью с органическим поражением центральной нервной системы отмечается многими авторами, однако, по нашим данным, она характерна не для всех больных со злокачественным алкоголизмом: больные, которые составили подгруппу ФЭ, характеризовались высокой начальной толерантностью к алкоголю — в среднем $0,3 \pm 0,01$ литра в пересчете на 40% алкоголь, в то время как больные со злокачественным алкоголизмом, составившие подгруппу ФА, характеризовались низкой или средней начальной толерантностью к алкоголю — в среднем $0,2 \pm 0,02$ литра в пересчете на 40% алкоголь ($p = 0,04$). При этом в нашем исследовании максимальная толерантность в пересчете на 40% алкоголь у больных со злокачественным течением алкогольной болезни была выше, чем у больных с умеренно-прогредиентным типом течения, что может объясняться объемом общего количества алкоголя, потребляемого за один эпизод алкоголизации.

Также обнаружены различия в протекании синдрома отмены алкоголя при разных вариантах злокачественно протекающего синдрома зависимости от алкоголя. У больных злокачественных алкоголизмом подгруппы ФА достоверно чаще в структуре синдрома отмены алкоголя преобладает психический компонент — у 14 больных (60,9%), в подгруппе ФЭ — у 5 больных (20%) ($p = 0,03$). В отличие от имеющихся в литературе данных о наличии в структуре синдрома отмены алкоголя продуктивных психопатологических расстройств, в нашем исследовании психопатологический компонент состояния отмены алкоголя был представлен у этих больных, главным образом, психосенсорными расстройствами и проявлениями психоорганического синдрома.

Больные со злокачественным течением алкогольной зависимости подгруппы ФЭ, по сравнению с больными подгруппы ФА, имели большее количество черепно-мозговых травм в анамнезе, в том числе тяжелых: среднее количество череп-

но-мозговых травм составило 3,92 ± 0,4 против 1,5 ± 0,1 (M ± SE) соответственно (p = 0,036), а также большее количество случаев наследственной отягощенности психическими заболеваниями — 14 человек (56%) в подгруппе ФЭ против 8 человек (35%) в подгруппе ФА (p = 0,04). У больных со злокачественным течением алкогольной зависимости подгруппы ФА по сравнению с больными подгруппы ФЭ имелось большее количество признаков патологии беременности матери: совокупные средние значения (по 1 баллу за присутствие признака) по таким показателям, как токсикоз второй половины беременности, недоношенность, осложненные роды и асфиксия плода, составили 3,2 ± 0,09 балла и 1,8 ± 0,2 балла (M ± SE) соответственно (p = 0,048). По результатам анализа электроэнцефалограмм получены следующие статистически значимые различия: у больных злокачественным алкоголизмом подгруппы ФЭ по сравнению с больными подгруппы ФА на электроэнцефалограммах регистрировались более выраженные нарушения биоэлектрической активности по локальному типу — 2,45 ± 0,07 балла и 1,3 ± 0,2 балла (M ± SE) по шкале 3-балльной выраженности (p = 0,05). При этом у больных подгруппы ФА по сравнению с больными подгруппы ФЭ на электроэнцефалограммах регистрировались более выраженные нарушения биоэлектрической активности по диффузному типу — 2,1 ± 0,08 и 0,6 ± 0,04 (M ± SE) по шкале 3-балльной выраженности соответственно (p = 0,04). Можно предположить, что для больных подгруппы ФА ведущая роль в формировании церебро-органической недостаточности принадлежит раннему повреждению центральной нервной системы (антенатальное и интранатальное повреждение) или патологии сосудистого генеза, а для больных подгруппы ФЭ — посттравматическим повреждениям головного мозга, как правило, множественными черепно-мозговыми травмами.

Больные со злокачественным течением алкогольной зависимости, составившие подгруппу ФЭ, имели менее длительные спонтанные ремиссии по сравнению с больными, составившими подгруппу ФА, — средние показатели составили 1,3 ± 0,07 месяца и 4,8 ± 0,2 месяца (M ± SE) соответственно (p = 0,04). Относительно терапевтических ремиссий следует отметить, что больные, составившие подгруппу ФЭ, по сравнению с больными, составившими подгруппу ФА, лучше выдерживали сроки, регламентируемые процедурой плацебо-опосредованной суггестии, — 7,2 ± 0,09 месяца и 5,6 ± 0,4 месяца соответственно (p = 0,05).

Таким образом, на основании результатов, полученных с помощью факторного анализа, можно выделить два различных клинических варианта злокачественного синдрома зависимости от алкоголя — эксплозивный и астенический.

Данные варианты течения злокачественного алкоголизма имеют общую нозологическую основу, проявляющуюся в быстром возникновении физической зависимости — формировании синдрома отмены алкоголя в короткие сроки от начала систематического пьянства.

Для *эксплозивного* варианта злокачественного алкоголизма характерно:

— наличие множественных черепно-мозговых травм в анамнезе;
— высокие показатели начальной толерантности к алкоголю;
— короткие спонтанные ремиссии или их отсутствие;

— хороший ответ на плацебо-опосредованную суггестию в рамках терапевтических ремиссий.

Для *астенического* варианта злокачественного алкоголизма характерны:

— низкие или средние уровни начальной толерантности к алкоголю;
— наследственная отягощенность психическими заболеваниями;
— наличие признаков антенатального и интранатального повреждения центральной нервной системы.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Приведенные в данном пособии диагностические критерии двух клинических вариантов (астенического и эксплозивного) злокачественного течения синдрома зависимости от алкоголя позволяют проводить более тонкую дифференциальную диагностику в этой группе больных. Сочетанный анализ клинической картины алкогольной зависимости, протекающей злокачественно, данных анамнеза, неврологического и экспериментально-психологического обследования больных выявляет различия между ними, которые являются значимыми для диагностики, терапевтической тактики и дальнейшего прогноза заболевания.

Использование в клинической работе коэффициента злокачественности может быть использовано для количественной оценки прогредиентности течения заболевания у больных алкоголизмом, что следует учитывать при разработке и реализации индивидуальных лечебных и реабилитационных программ.

Список литературы

1. *Батаршев А. В.* Базовые психологические свойства и самоопределение личности: Практическое руководство по психологической диагностике. — СПб.: Речь, 2005. — 208 с.
2. *Веретило Л. В.* Клиническая характеристика больных со злокачественным течением алкогольной зависимости: автореф. дис. ... канд. мед. наук / НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — СПб., 2014. — 28 с.
3. *Веретило Л. В., Трусова А. В., Егоров А. Ю., Крупицкий Е. М.* Злокачественный алкоголизм: особенности формирования и клинические варианты // Наркология. — 2014. — № 2. — С. 42–51.
4. *Воловик В. М.* Клиника и течение злокачественных форм алкоголизма: автореф. дис. ... канд. наук / 1-й Ленингр. мед. ин-т им. акад. И. П. Павлова. — Л., 1965. — 18 с.
5. *Калина О. М.* Психоорганические нарушения при алкоголизме: автореф. дис. ... канд. мед. наук / НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — Л., 1982. — 24 с.
6. *Кеттел Р., Эбер Г. У., Тацуока М.* Руководство по работе с вопросником по 16 личностным факторам (16-PF) в клинической, педагогической, промышленной и исследовательской психологии с использованием всех форм теста. — М., 1970.
7. *Семке В. А.* Клинические особенности ремиссий и рецидивов у больных алкоголизмом с коморбидным травматическим поражением головного мозга: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.18 / НИИПЗ СО РАМН. — Томск, 2000. — 16 с.
8. *Bell R. L., Hauser S. R., Liang T. et al.* Rat animal models for screening medications to treat alcohol use disorders // Neuropharmacology. — 2017. — Vol. 122. — P. 201–243.

9. *Bell R. L., Hauser S., Rodd Z. A. et al.* A genetic animal model of alcoholism for screening medications to treat addiction // International Review of Neurobiology. — 2016. — Vol. 26. — P. 179–261.
10. *Bell R. L., Hauser S. R., McClintick J. et al.* Ethanol-associated changes in glutamate reward neurocircuitry: a minireview of clinical and preclinical genetic findings // Progress in Molecular Biology and Translational Science. — 2016. — Vol. 137. — P. 41–85.
11. *Bühler M., Mann K.* Alcohol and the human brain: a systematic review of different neuroimaging methods // Alcoholism: Clinical and Experimental Research. — 2011. — Vol. 35 (10). — P. 1771–1793.
12. *Cairney S., Clough A., Jaragba M., Maruff P.* Cognitive impairment in Aboriginal people with heavy episodic patterns of alcohol use // Addiction. — 2007. — Vol. 102 (6). — P. 909–915.
13. *Chamberlain S. R., Derbyshire K. L., Leppink E. W., Grant J. E.* Neurocognitive deficits associated with antisocial personality disorder in non-treatment-seeking young adults // J. of the American Academy of Psychiatry and the Law. — 2016. — Vol. 44 (2). — P. 218–225.
14. *Chambers R., Taylor J., Potenza M.* Developmental neurocircuitry of motivation in adolescence: a critical period of addiction vulnerability // Am. J. Psychiatry. — 2003. — Vol. 160. — P. 1041–1052.
15. *Cloninger C.R.* A systematic method for clinical description and classification of personality variants: a proposal // Arch. Gen. Psychiatry. — 1987. — Vol. 44. — P. 573–588.
16. *Colins O., Vermeiren R., Vahl P. et. al.* Psychiatric disorder in detained male adolescents as risk factor for serious recidivism // Canadian J. of Psychiatry. — 2011. — Vol. 56 (1). — P. 44–50.
17. *Gierski F., Hubsch B., Stefaniak N. et al.* Executive functions in adult offspring of alcohol-dependent probands: Toward a cognitive endophenotype? // Alcohol. Clin. Exp. Res. — 2013. — P. 37 (1). — P. E356–E363.
18. *Nowakowska K., Jabłkowska K., Borkowska A.* Cognitive dysfunctions in patients with alcohol dependence // Psychiatr. Pol. — 2007. — Vol. 41 (5). — P. 693–702.
19. *Swanson J. M., Nolan W., Pelham W. E.* The SNAP rating scale. — London: Educational Resources Information Center (ERIC), 1982.

Список сокращений

МРТ — магнитно-резонансная томография

ФА — фактор астеничности

фМРТ — функциональная магнитно-резонансная томография

ФЭ — фактор эксплозивности

ЧМТ — черепно-мозговая травма

МНОГОМЕРНАЯ ОЦЕНКА КАЧЕСТВА ЖИЗНИ ОПИОИДЗАВИСИМЫХ С РАЗЛИЧНЫМ ВИЧ-СТАТУСОМ

Р. Д. Илюк, Н. А. Ерофеева, Д. И. Громыко, Ю. С. Семенова, А. И. Нечаева

ВВЕДЕНИЕ

Качество жизни в медицине и наркологии

Различные аспекты качества жизни (КЖ) обсуждаются в работах многих философов, политологов, социологов [8, 14, 75, 100]. A. Pigou в 1920 году использовал словосочетание «качество жизни» при описании экономики и благосостояния населения [82]. Позже это понятие применил J. K. Galbraith в книге «Общество изобилия» (1958), рассматривая его как эквивалент разнообразных общественных благ, получаемых индивидуумом в процессе роста интеллектуальных потребностей [56].

Изначально исследования КЖ были ориентированы на оценку жизни людей в конкретных условиях общественной среды. Со временем изучение КЖ стало все больше концентрироваться на внутреннем состоянии человека: КЖ начали связывать не столько с уровнем благосостояния, сколько с ощущением довольства жизнью в целом и отдельными ее сферами.

Группа экспертов ВОЗ указывает, что КЖ определяется как «образ жизни в результате комбинированного воздействия факторов, влияющих на здоровье, счастье, включая индивидуальное благополучие в окружающей среде, удовлетворительную работу, образование, социальный успех, а также свободу, возможность свободных действий, справедливость и отсутствие какого-либо угнетения» [95]. Помимо перечисленных детерминант, на КЖ оказывают влияние возраст, пол, национальность, характер трудовой деятельности, традиции, культура, религиозные предпочтения, двигательная активность, особенности репродуктивного поведения, общественно-политической жизни и др. [3]. Следовательно, качество жизни зависит от многих факторов и является многовекторным понятием.

Сам термин «качество жизни» (КЖ) (Quality of life, QoL) впервые появился в медицине в середине XX столетия и был ориентирован на оценку психологических и социальных последствий при онкологических заболеваниях [63]. В 1966 году вышла статья Elkinton J. R. «Medicine and Quality of Life» в журнале «Annals of Interna Medicine», которая ознаменовала введение понятия «качество жизни» в медицину [51]. В 1977 году термин «качество жизни» стал названием одной из рубрик библиографической базы «Cumulated Index Medicus› (MEDLINE) и с этого момента активно используется в медицинской науке и практике [22].

Еще в 1948 году ВОЗ определила понятие здоровья не только как отсутствие болезни, но и как наличие физического, психологического и социального благополучия [23]. С тех пор КЖ расценивают как важный показатель процесса лечения и реабилитации. В таком контексте пациент рассматривается не только как субъ-

ект лечения, но и как личность. В течение болезни у человека происходят переосмысление собственного существования, ценности здоровья и изменение внутренних переживаний и возможностей личности взаимодействовать с окружающим миром [6], почти все аспекты жизнедеятельности пациента становятся опосредованными состоянием актуального психического и соматического здоровья [58].

На сегодняшний день считается, что КЖ является характеристикой биопсихосоциального функционирования, которая опирается на субъективное восприятие пациента [5].

Так как КЖ в первую очередь касается состояния здоровья, более корректной является формулировка «КЖ, связанное со здоровьем». Понятие «health-related quality of life» было предложено в 1982 году R. M. Kaplan и J. W. Bush, которые выделили характеристики здоровья, сказывающиеся на уровне благополучия и удовлетворения теми или иными сторонами жизни [62]. КЖ больного человека в медицине — это интегральный феномен, включающий физический, психологический и социальный компоненты [23, 95], каждый из которых в свою очередь оценивает целый ряд составляющих: например, физическая — наличие энергии и сил, возможности выполнения физической работы и отдыха, болевые проявления, нарушения сна, способность к самообслуживанию; психологическая — проблемы с мышлением, памятью, вниманием, положительные и отрицательные эмоции; социальная — медицинскую и социальную помощь, финансовые ресурсы, домашнюю среду, возможность использования транспорта, общественные связи и личные отношения. Такой многомерный подход позволяет установить, за счет каких факторов КЖ повышается или снижается и что необходимо изменить, чтобы улучшить КЖ как отдельного лица, так и целых групп людей.

Качество жизни, связанное со здоровьем, обобщенно отражает степень адаптации человека к болезни и возможность выполнения привычных функций, соответствующих его социально-экономическому статусу [5, 20].

Современные подходы оценки КЖ, связанного со здоровьем, отдают предпочтение субъективным характеристикам самого индивида перед клиническими оценками экспертов. По мнению большинства исследователей, самооценка пациентом своего состояния позволяет точнее характеризовать КЖ [49]. Врачебные подходы различаются по своим возможностям верифицировать психосоциальные жалобы, что может нивелировать значимость диагностики КЖ. Обычно специалист, оценивая состояние здоровья обратившегося за медицинской помощью, в большей степени фокусируется на анализе физикальных, лабораторных и инструментальных данных, а информация об иных проблемах, возникших в связи с болезнью, как правило, остается без должного внимания. Вместе с тем установлено: применение врачом полимодального диагностического подхода способствует формированию лучшей приверженности к терапии [79]. Таким образом, исследование качества жизни пациента представляется важным этапом работы эксперта: параметры КЖ могут влиять на выбор тактики лечения, позволяют оценить как его эффективность, так и побочные эффекты, помогают формированию прогноза [43, 66].

Сейчас известно приблизительно 1200 различных инструментов оценки качества жизни [25], однако для получения сопоставимых данных и их дальнейшего применения в практике необходимо применять стандартизованные инструменты, которые должны быть надежными, валидными, воспроизводимыми, простыми в использовании, комплексными, квантифицированными и адаптированными [10, 59]. Все имеющиеся методики разделяют на специфические и неспецифические. Первые являются наиболее чувствительными и применяются для оценки качества жизни у пациентов, страдающих от определенного заболевания или состояния. Неспецифические методики позволяют исследовать КЖ больных с любой патологией/заболеванием. К последним, наиболее распространенным опросникам КЖ, применяемым в РФ, относятся:

1. MOS SF-36 — Medical Outcomes Study-Short Form — Краткая форма оценки здоровья [27, 97].
2. WHOQOL-100 — Опросник качества жизни ВОЗ (ВОЗКЖ-100) [4, 94].
3. WHOQOL-BREF — Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни [18, 95].

В настоящее время КЖ рассматривается как значимый показатель здоровья, а его повышение является одной из ключевых задач здравоохранения [88].

В области наркологии исследований КЖ значительно меньше, чем в общесоматической медицине. Впервые КЖ в наркологии изучили R. Longabaugh, M. E. Mattson, G. J. Connors, N. L. Cooney в 1994 году у пациентов с алкогольной зависимостью [72].

Впоследствии неоднократно сообщалось, что алкогользависимые характеризуются низким уровнем качества жизни в физической, психологической и социальной сферах в сравнении с общей популяцией [45], при этом в состоянии ремиссии показатели качества жизни больных с зависимостью от алкоголя преимущественно в «Психологической сфере», сферах «Личные отношения» и «Социальные отношения» выше, чем у пациентов в рецидиве [55, 65, 83].

Схожая картина восприятия качества жизни наблюдается и у потребителей наркотиков [12, 76]. Независимо от социально-демографических характеристик, наличия вирусного гепатита С, особенностей введения психоактивных веществ (ПАВ) и проводимых лечебных мероприятий, уровень КЖ потребителей наркотических веществ значительно ниже по сравнению с лицами, имеющими серьезные хронические заболевания [54]. Также имеются сведения о том, что снижение КЖ предшествует началу наркотизации, а низкая удовлетворенность КЖ наркопотребителей ассоциирована с большей частотой инъекций наркотиков [17, 50, 54, 81].

Одной из наиболее тяжелых нозологических форм наркомании является опиоидная зависимость (ОЗ) [96]. Количество больных ОЗ в Российской Федерации остается на высоком уровне: в 2017 году в РФ зарегистрировано 273 094 больных наркоманией, из них 65,1% с опиоидной зависимостью [16].

Наркозависимость сопровождается серьезными психическими и физическими расстройствами, личностными и социальными трудностями, которые оказывают негативное влияние на КЖ.

М. Ю. Городнова с помощью опросника SF-36 провела исследование КЖ у 183 пациентов наркологического стационара, страдающих опиоидной наркоманией. Оказалось, что наркозависимые имеют меньшие значения жизненной активности, ролевого эмоционального функционирования, психического здоровья по сравнению с нормативными показателями [9].

А. Ю. Ненастьевой и др. (2006) было показано, что значения КЖ и социального функционирования у опиоидзависимых детерминированы личностными расстройствами, соматическими осложнениями и тяжестью течения заболевания. Кроме того, более высокий суммарный балл по шкале патологического влечения к ПАВ соотносится с более низкими показателями качества жизни. Нормализация же профиля качества жизни и показателя социального функционирования наблюдалась не менее чем через двенадцать месяцев противорецидивной терапии [21].

Как отмечает L. Amato с соавторами (2005), характеристики КЖ, связанного со здоровьем, могут использоваться для оценки эффективности лечения опиоидной зависимости и применяться на практике наряду с показателями ремиссии, обращаемости, заболеваемости, смертности, наркопреступности и т. д. [33].

Несмотря на важность учета удовлетворенности КЖ опиоидзависимых для наркологической практики и науки [99], вопрос оценки КЖ остается разработанным в недостаточной мере.

Употребление опиоидов в подавляющем большинстве случаев осуществляется инъекционным способом, что обусловливает передачу тяжелых инфекционных заболеваний (ВИЧ, вирусных гепатитов В и С) [47].

В 2017 году число потребителей инъекционных наркотиков (ПИН) в РФ составило 222 056 человек. У 56 899 наркозависимых ПИН впервые выявлена ВИЧ-инфекция, а уровень ВИЧ-инфицированности среди них в целом возрос до 25,6% [16].

К октябрю 2018 года кумулятивное число лиц с ВИЧ-инфекцией в РФ увеличилось до 1 306 109 человек. Доля инфицированных ВИЧ среди потребителей наркотиков приблизилась к 43%. За первые 10 месяцев 2018 года в РФ умерло на 17,2% больше пациентов с ВИЧ-инфекцией, чем за аналогичный период 2017 года. Количество больных, умерших вследствие ВИЧ-инфекции, постоянно растет [28].

ВИЧ — заболевание, отрицательно влияющее на все сферы жизни больного: физическую, психическую, социальную и духовную. Подавляющее большинство людей, живущих с ВИЧ (ЛЖСВ), считают, что инфицирование кардинально изменило их жизнь: произошла смена места жительства, возникли проблемы с трудоустройством и суицидные мысли, утратилось ощущение свободы и т. д. [26]. Трудности, сопутствующие основному заболеванию, оказывают негативное воздействие на КЖ ЛЖСВ [1, 61].

В ряде исследований было обнаружено, что восприятие КЖ может варьироваться в зависимости от тяжести заболевания и выявляемых симптомов.

Так, M. L. Campsmith установлено, что меньшее количество лимфоцитов CD4 у больных ассоциируется с худшими показателями КЖ [38]. Схожие данные получены R. M. Kohli et. al. (2005), изучавшими взаимосвязи КЖ с длительностью

ВИЧ и социально-демографическими показателями у серопозитивных пациентов: существует обратная связь между числом лимфоцитов CD4 в крови и степенью удовлетворенности КЖ пациентов с ВИЧ-инфекцией. Низкие значения наблюдаются преимущественно в физической сфере [64].

В результате обследования 3000 человек удалось выяснить, что к наиболее распространенным симптомам, мешающим нормальному функционированию и снижающим КЖ у больных ВИЧ-инфекцией, относятся: в половине случаев — лихорадка, потливость, озноб, диарея, тошнота или анорексия, онемение, покалывание или боль в конечностях; в более чем одной трети случаев — головная боль, потеря массы тела, вагинальные выделения, синусит, проблемы со зрением, кашель или одышка [31, 74].

Изучение КЖ ВИЧ-инфицированных свидетельствует о том, что, вне зависимости от пола, цвета кожи, уровня доходов, психического и иммунологического статуса, пациенты, оценивая физическую, психологическую и социальную сферы функционирования, акцентируют внимание на низких показателях в последней, что отражает влияние стигматизации и дискриминации [42, 53, 77].

Стигматизация расстройств, обусловленных ВИЧ-инфекцией, является серьезной медико-психологический и социальной проблемой. Выделение больных среди других, «клеймение» их на основании некоторых отклонений от нормы приводят к отчуждению и дискриминации стигматизируемых, преследованиям и другим отвергающим или враждебным действиям, что вызывает ухудшение их состояния [4, 13, 36, 89].

Стигма, связанная с ВИЧ, может быть одновременно причиной ограниченного доступа к профилактике и лечению самого́ инфекционного заболевания [39]. В частности, в ряде работ показано, что ВИЧ-стигма существенно снижает КЖ среди заключенных. В условиях лишения свободы у них возникают проблемы с доступом к качественному уходу, отмечается плохое соблюдение режима приема назначенных препаратов, что в свою очередь приводит к росту заболеваемости и смертности [41, 86, 98].

Изменение состояния здоровья, ухудшение профессиональных навыков, ограничение социального функционирования, часто наблюдаемые у пациентов с ВИЧ, тесно связаны со множеством негативных переживаний [32, 101].

В ходе обследования респонденты с ВИЧ-позитивным статусом часто сообщают о потере интереса к жизни, чувстве никчемности и безнадежности, подавленности и тревоге [46, 60, 68]. Исследование 175 пациентов (128 мужчин и 47 женщин) с ВИЧ-инфекцией показало, что у 56% испытуемых диагностируется депрессивная симптоматика, нарушающая повседневную жизнь и негативно влияющая на КЖ [41, 92, 98]. При этом главным предиктором снижения КЖ является высокий уровень невротизации, отмечаемый в личностном профиле данной категории больных [91].

ВИЧ-инфекция, в силу неизлечимости этого заболевания, является отягощающим фактором при наркозависимости, она ухудшает психическое состояние и КЖ, в том числе в социальной, физической и психической сферах [12, 20, 48, 69, 93].

На снижение уровня показателей КЖ наркозависимых оказывают влияние возраст, продолжительность зависимости, этап заболевания, особенности течения заболевания, выраженность влечения к наркотику [2, 90].

В ходе сопоставления показателей 142 обследованных (71 — ВИЧ-позитивный ПИН и 71 — ВИЧ-отрицательный ПИН) с использованием краткой версии шкалы качества жизни Всемирной организации здравоохранения (WHOQOL-BREF) установлено, что средние баллы во всех доменах опросника WHOQOL-BREF были значительно выше среди ВИЧ-отрицательных пациентов по сравнению с ВИЧ-положительными наркозависимыми. Наибольшая разница отмечалась в области социальных отношений, за которой следовала психологическая сфера, затем область окружающей среды; наименьшая разница наблюдалась в физическом домене [69].

У опиоидзависимых с ВИЧ-инфекцией отмечается «наслоение» стигм по диагнозу «наркозависимость» и ВИЧ, что является следствием негативного отношения общества к инфицированным наркологическим больным. Наличие двойной стигматизации в значительной степени снижает биопсихосоциальный статус пациентов и существенно ухудшает их КЖ [1].

Показана важная роль уровня субъективного восприятия стигмы пациентами с ВИЧ-инфекцией. Полученные результаты свидетельствуют об обратной связи между выраженностью самовосприятия стигмы и оценкой социальной поддержки [57, 87].

Наличие ВИЧ-инфекции, а также осознание ВИЧ как смертельного заболевания усугубляют аффективную симптоматику и психологическое состояние больного [84].

Так, доказано, что у опиоидзависимых частота депрессивных расстройств выше, чем в общей популяции (44–54% и 16% соответственно) [80]. При этом выраженность депрессивной симптоматики у потребителей наркотиков отражает тяжесть и прогресс течения ВИЧ-инфекции [70]. По данным другого исследования, ВИЧ-позитивные потребители опиоидов демонстрировали более высокие показатели депрессии, соматизации, психотизма, паранойяльности, фобической тревоги и индексы GSI по SCL-90, чем ВИЧ-негативные испытуемые [48]. Отмечаемая у больных опиоидной зависимостью коморбидная психическая патология, в особенности личностные расстройства, в сочетании с тяжестью наркологического заболевания являются предикторами низких показателей КЖ [52]. К примеру, по данным проведенного обследования ВИЧ-положительных опиоидзависимых мужчин, сочетание депрессии и нейрокогнитивных нарушений (память, внимание) является ключевым отрицательным предиктором КЖ. Авторы также отмечают, что депрессивные симптомы оказывают меньшее отрицательное воздействие на КЖ у лиц с большей степенью социальной поддержки [85].

Поддержка наркозависимых и ЛЖСВ со стороны членов семьи, друзей и сотрудников здравоохранения играет значимую роль в формировании позитивной оценки КЖ [34, 35, 73]. Выраженные нарушения социальных связей, проблемы

в семейных отношениях, трудовая дезадаптация, склонность к делинквентному поведению опиоидзависимых с ВИЧ-инфекцией негативно отражаются на КЖ, повышают вероятность рецидива наркологического заболевания [11].

В Германии в ходе большого национального исследования КЖ пациентов, получавших опиоидную заместительную терапию (n = 2176; SF-12), установлено, что фактором, благоприятно влияющим на психический и физический компонент КЖ, является социальная занятость респондентов [90].

В целом можно говорить о том, что КЖ ВИЧ-инфицированных пациентов с опиоидной зависимостью определяется их актуальным физическим и психическим состоянием. При проведении лечебно-реабилитационной работы среди этой группы пациентов необходимо учитывать неоднородность социально-демографических и клинических характеристик [29]. При этом следует принимать во внимание, что базовый курс терапии хотя и позволяет достичь улучшения клинического состояния наркозависимого, но в целом показатели КЖ имеют тенденцию оставаться на низком уровне [11].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Наркотическая зависимость, отягощенная ВИЧ-инфекцией и психическими расстройствами, — это сложная комбинация заболеваний, сопровождающаяся значительными изменениями в здоровье и социальном функционировании наркопотребителей, для оценки которых требуется применение технологий интегрального и полимодального изучения всего комплекса нарушений.

Метод описывает многомерный подход к оценке показателей качества жизни (КЖ), социально-психологических и клинических характеристик опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом.

Метод позволяет оценить особенности КЖ и взаимосвязь КЖ с биопсихосоциальным показателями потребителей опиоидов в зависимости от ВИЧ-инфицированности.

Предлагаемый метод включает в себя:

1. Оценку социально-демографических и клинических характеристик опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом.
2. Комплексную оценку психологических и поведенческих характеристик опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом.
3. Многомерную оценку удовлетворенности КЖ опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом.
4. Анализ биопсихосоциальных факторов, связанных с КЖ опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусом.

1. Оценка социально-демографических, клинических характеристик

1.1. Анамнестические и социо-демографические данные. При сборе анамнеза отмечается информация, касающаяся трудового статуса, образования, разви-

тия, перенесенных и сопутствующих заболеваний, семьи и ближайшего окружения, внутрисемейных взаимоотношений и т. д.

1.2. Клиническая оценка наркологических расстройств. Регистрируются характер употребления и способы введения ПАВ, уровень толерантности, наличие передозировок, особенности наркотизации и специфика действия ПАВ. Оцениваются клинические симптомы а**бстинентных и постабстинентных** расстройств, особенности лечебных и реабилитационных мероприятий, ремиссий. Выясняется наличие критичности к заболеванию, а также учитывается наличие сочетанных зависимостей от других ПАВ. Клиническая оценка зависимости проводится с помощью единых диагностических критериев по МКБ-10 (F10-F19, WHO, 1992), визуальной аналоговой шкалы влечения к героину (ВАШ), метода ретроспективной оценки недавнего употребления ПАВ (TLFB). Физическое обследование должно включать анализ биологических жидкостей на наркотики и определение алкоголя в выдыхаемом воздухе.

1.3. Клиническая оценка соматоневрологических расстройств и инфекционных заболеваний. Оценке подлежит общесоматическое состояние и наличие соматической патологии. Регистрируются вес, динамика веса, дисфункции ЖКТ, заболевания печени, почек, кожи, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проводятся диагностика и оценка инфекционных заболеваний: вирусных гепатитов, туберкулеза, сифилиса, пневмонии, эндокардитов, менингитов и т. д. Регистрируются очаговые и неочаговые поражения головного и спинного мозга. При необходимости рекомендуется применять инструментальные методы исследования: ЭЭГ, ТКДГ, МРТ.

1.4. Клиническая оценка симптомов психических расстройств. Оценка и регистрация психических расстройств выполняется на основе единых диагностических критериев по МКБ-10. Для определения актуального психопатологического симптоматического статуса рекомендуется использовать опросник выраженности психопатологической симптоматики Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). Инструмент содержит 90 пунктов, предназначенных для оценки основных психопатологических симптомов у взрослых. Опросник предусматривает самостоятельное заполнение пациентом. Ответы на 90 пунктов кодируются, подсчитываются и интерпретируются по девяти основным шкалам симптоматических расстройств: соматизации — Somatization (SOM), обсессивности-компульсивности — Obsessive-Compulsive (O-C), межличностной сензитивности — Interpersonal Sensitivity (INT), депрессии — Depression (DEP), тревожности — Anxiety (ANX), враждебности — Hostility (HOS), фобической тревожности — Phobic Anxiety (PHOB), паранойяльных тенденций — Paranoid Ideation (PAR), психотизма — Psychoticism (PSY) и по 3 обобщенным шкалам второго порядка: GSI — общему индексу тяжести симптомов; PTSD — индексу личного симптоматического дистресса, PST — общему числу утвердительных ответов. Результаты SCL-90-R могут быть интерпретированы на трех уровнях: общей выраженности психопатологической симптоматики; выраженности отдельных шкал; выраженности отдельных симптомов. В данной методике

применялась шкала в варианте R, адаптированная Н. В. Тарабриной для использования в России [30].

2. Комплексная оценка психологических и поведенческих характеристик

С целью формирования общей картины психологических и поведенческих отклонений у зависимых от опиоидов с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами рекомендуется проведение комплексного исследования индивидуально-психологических особенностей личности, смысложизненных ориентаций, показателей агрессии, особенностей стигматизации, способов совладающего поведения, а также качества жизни.

2.1. Одним из наиболее надежных и валидных методов оценки индивидуально-психологических особенностей личности, широко применяемым в мире, является 16-факторный личностный опросник Кеттелла (16PF, форма С) [40, 15]. Структура факторов опросника представляет собой вероятностную модель индивидуально-психологических свойств личности обследуемого. Опросник содержит 105 вопросов, группирующихся по содержанию вокруг определенных черт личности, составляющих в конечном итоге тот или иной фактор. К первичным факторам относят: Фактор А (замкнутость–общительность); Фактор В (общий уровень интеллекта); Фактор С (эмоциональная неустойчивость–эмоциональная устойчивость); Фактор Е (покорность–доминантность); Фактор F (рассудительность–безрассудство); Фактор G (низкая–высокая нормативность поведения); Фактор Н (робость–смелость); Фактор I (жесткость–чувствительность); Фактор L (доверчивость–подозрительность); Фактор М (практичность–мечтательность); Фактор N (прямолинейность–дипломатичность); Фактор О (спокойствие–тревожность); Фактор Q1 (консерватизм–радикализм); Фактор Q2 (конформизм–нонконформизм); Фактор Q3 (низкий самоконтроль–высокий самоконтроль); Фактор Q4 (расслабленность–эмоциональная напряженность); Фактор MD адекватность самооценки (низкая–высокая самооценка). Вторичными факторами являются: F1 — тревога; F2 — экстраверсия–интроверсия; F3 — чувствительность; F4 — конформность.

2.2. Общепризнанным и наиболее обоснованным для изучения совладающего поведения является Опросник копинг-стратегий Р. С. Лазаруса (WCQ, Tho Ways of Coping Questionnaire — R. Lazarus и S. Folkman, 1984) [7, 67]. Данный опросник считается первой стандартной методикой, предназначенной для определения копинг-механизмов (адекватные личностным особенностям и ситуациям осознанные стратегии действий, направленные на преодоление трудных жизненных ситуаций, — копинг-стратегии). Опросник содержит 8 шкал, которые группируются из 50 утверждений, касающихся способов преодоления трудностей в основных сферах психической деятельности — когнитивной, эмоциональной и поведенческой. Всего выделяют 8 типов копинг-механизмов: конфронтативный копинг; дистанцирование; самоконтроль; поиск социальной поддержки; принятие ответственности; бегство–избегание; планирование решения проблемы; положительная переоценка. В зависимости от степени конструктивности отмечаются три группы

копинг-механизмов: конструктивные (планирование решения, самоконтроль, поиск социальной поддержки), относительно конструктивные (принятие ответственности, положительная переоценка) и неконструктивные (конфронтативный копинг, дистанцирование, бегство — избегание).

2.3. Опросник «Показатели и формы агрессии» А. Басса и А. Дарки (BDHI) — распространенный валидный инструмент изучения особенностей проявления агрессии [37, 24]. Опросник был создан А. Бассом и А. Дарки в 1957 году и представляет собой самоотчет, содержащий 75 пунктов, касающихся склонностей человека к агрессивным формам поведения. Выделены шкалы, которые позволяют оценить агрессивность и формы проявления агрессии: «Физическая агрессия», «Вербальная агрессия», «Косвенная агрессия», «Негативизм», «Раздражительность», «Подозрительность», «Обида», «Чувство вины», а также интегральные показатели — «Индекс агрессивности» и «Индекс враждебности».

2.4. Стандартизированным методом исследования целей и осмысленности жизни, а также способности управлять ею, является тест смысложизненных ориентаций (Purpose in Life Test — Crumbaugh J. S., Maholick L. T., PIL), адаптированный Д. А. Леонтьевым [19, 44]. Методика содержит 20 симметричных шкал-вопросов, состоящих из пары противоположных утверждений с одинаковым началом. Показатели теста включают в себя общий показатель осмысленности жизни (ОЖ), а также пять субшкал: «Цели в жизни», обозначающие целеустремленность, наличие или отсутствие в жизни обследуемого целей (намерений, призвания) в будущем; «Процесс жизни или интерес и эмоциональная насыщенность жизни», означающий удовлетворенность текущей жизнью и восприятие эмоциональной насыщенности процесса жизни; «Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией», измеряющий удовлетворенность прожитой частью жизни; «Локус контроля — Я (Я — хозяин жизни)», характеризующий восприятие себя как сильной личности; «Локус контроля — жизнь, или управляемость жизни», отражающий мнение в том, что человек может контролировать свою жизнь и свободно принимать решения.

2.5. Модифицированная шкала методики Б. Г. Линка (Link) позволяет оценить мнение обследуемых групп о том, как большинство людей, а не сами респонденты, относится к ВИЧ-позитивным и наркозависимым в различных сферах жизни: по вопросам трудоустройства, бракосочетания, безопасности, доверия и т. д. 14 вопросов психометрического инструмента предназначены для измерения косвенной, «проективной» готовности респондентов стигматизировать/дискриминировать людей по статусу «Наркозависимость» (7 вопросов) и «ВИЧ-инфицированность» (7 вопросов) [71].

3. Оценка качества жизни потребителей опиоидов с различным ВИЧ-статусом

Опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения ВОЗ КЖ-100 (WHOQOL-100) — это многомерный универсальный инструмент, содержащий 100 вопросов, позволяющих наиболее полно оценить качество жизни

(КЖ) респондента в целом — «Общий показатель качества жизни», а также в шести крупных сферах: «Физическая сфера», «Психологическая сфера», «Уровень независимости», «Социальные отношения», «Окружающая среда» и «Духовная сфера». Внутри каждой из сфер выделяется несколько составляющих ее субсфер («F», 24 параметра), касающихся более узких и конкретных аспектов КЖ, связанных с состоянием здоровья индивида и терапевтическими вмешательствами.

I. «Физическая сфера» включает: F1. Физическая боль и дискомфорт. F2. Жизненная активность, энергия и усталость. F3. Сон и отдых.
II. «Психологическая сфера» — F4. Положительные эмоции. F5. Мышление, обучаемость, память и концентрация (познавательные функции). F6. Самооценка. F7. Образ тела и внешность. F8. Отрицательные эмоции.
III. «Уровень независимости» — F9. Подвижность. F10. Способность выполнять повседневные дела. F11. Зависимость от лекарств и лечения. F12. Способность к работе.
IV. «Социальные отношения» — F13. Личные отношения. F14. Практическая социальная поддержка. F15. Сексуальная активность.
V. «Окружающая среда» — F16. Физическая безопасность и защищенность. F17. Окружающая среда дома. F18. Финансовые ресурсы. F19. Медицинская и социальная помощь (доступность и качество). F20. Возможности для приобретения новой информации и навыков. F21. Возможности для отдыха и развлечений и их использование. F22. Окружающая среда вокруг (загрязненность/шум/климат/привлекательность). F23. Транспорт.
VI. «Духовная сфера» F24. Духовность/религия/личные убеждения.

Итоговая оценка «общего качества жизни» (ОКЖ) складывается из оценок шести сфер путем их суммирования, а каждая из сфер в свою очередь оценивается как среднее от оценок входящих в ее состав субсфер. Опросник ВОЗ КЖ-100 прошел культуральную и языковую адаптацию и валидизацию [4, 78].

4. Системный анализ получаемых данных

Системная оценка результатов должна основываться на убедительных данных, которые получены в ходе четко спланированного исследования. Так как объем данных может быть значительным и разнообразным, то для их обработки необходимо использование методов математической статистики, которые соответствуют поставленным аналитическим задачам. Суждения о различиях между изучаемыми биопсихосоциальными показателями или выводы о взаимном влиянии анализируемых факторов должны быть объективизированы расчетами статистических показателей, с использованием адекватных математических функций и моделей. Для статистического анализа рекомендуется применение таких программ, как SPSS, Statistica, S-Plus, MedCalc, StatDirect и др. В большинстве случаев при обработке данных необходимым является участие специалиста с профессиональной подготовкой в области биомедицинской статистики.

Результаты апробации

Работа выполнена в ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Эффективность методологии была апробирована в ходе обследования 193 человек (117 мужчин и 76 женщин): 46 опиоидзависимых (ОЗ) (F11.20; F11.21), 57 опиоидзависимых с ВИЧ-инфекцией (ОЗВИЧ) (F11.20; F11.21; B20–B24) и 90 здоровых испытуемых контрольной группы (КГ), возраст от 18 до 60 лет.

Критериями включения являлись: возраст от 18 до 60 лет, наличие опиоидной зависимости (F11.20; F11.21), сочетание опиоидной зависимости (F11.20; F11.21) и ВИЧ-инфекции (B20–B24), инъекционное потребление наркотиков, срок воздержания от наркотика от 7 до 21 суток перед началом исследования. Не включались пациенты, не давшие добровольного информированного согласия, имевшие эндогенные психические заболевания, зависимость от другого ПАВ, кроме никотина, СПИД, нейроинфекции, онкологические заболевания, клинически нестабильное серьезное заболевание: печеночную или почечную недостаточность, кардиоваскулярные, легочные, эндокринные, неврологические, инфекционные или метаболические нарушения.

Проведение работы одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева.

Методы апробации. Нами использовалась специально разработанная анкета для оценки социально-демографических и клинических характеристик. Применялись следующие психометрические инструменты: визуально-аналоговая шкала влечения к ПАВ (ВАШ), опросник психопатологической симптоматики (SCL-90) [30]; 16-факторный личностный опросник Р. Б. Кеттелла (16PF) [15]; опросник для изучения копинг-стратегий Р. С. Лазаруса (WCQ) [7]; «Показатели и формы агрессии» А. Басса и А. Дарки (BDHI) [24]; опросник смысложизненных ориентаций в адаптации Д. А. Леонтьева (PIL) [19]; модифицированная шкала стигматизации/дискриминации методики Б. Г. Линка (Link) [71]; опросник качества жизни Всемирной организации здравоохранения ВОЗ КЖ-100 (WHOQOL-100, адаптирован в Санкт-Петербургском научно-исследовательском институте им. В. М. Бехтерева) [4].

Методы статистической обработки. Обработка исходной информации проводилась с использованием статистического пакета SPSS v. 21. Количественные показатели были проверены на соответствие распределения нормальному закону при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для сравнения групп применялся дисперсионный анализ (ANOVA) с post-hoc тестом Бонферрони для попарных сравнений. Для всех количественных переменных рассчитывались средние значения и среднеквадратические отклонения. Для качественных переменных приведены частоты и доли в процентах. Для сравнения качественных признаков были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера (ТКФ), для корреляционного анализа — коэффициент Пирсона (r). При корреляционном анализе оценивались связи между показателями сфер и субсфер опросника

качества жизни (WHOQOL-100) и социально-демографическими, клиническими характеристиками больных, а также значениями шкал психометрических инструментов: SCL-90-R, WCQ, 16PF, Link, BDHI, PIL. В качестве критерия статистической достоверности рассматривался уровень значимости при $p \leq 0{,}05$.

Демографические и клинические показатели обследованных. Группу опиоидзависимых (ОЗ) составили 46 пациентов: 31 мужчина (67,4%) и 15 женщин (32,6%). Средний возраст респондентов — 24 года (SD = 5). Образование: незаконченное среднее образование имели 2 человека (4,4%), среднее — 16 (34,8%), среднее специальное — 19 (41,3%), незаконченное высшее — 5 (10,9%), высшее — 4 человека (8,7%). 20 респондентов (43,5%) имели проблемы с трудоустройством. Семейное положение: женаты или замужем — 2 человека (4,4%), гражданский брак (сожительство постоянное) — 8 (17,4%), сожительство непостоянное — 11 (23,9%), разведены — 5 (10,9%), холосты (не замужем) — 20 пациентов (43,5%). Средний возраст начала потребления опиоидов 18 лет (SD = 3), время формирования абстинентного синдрома от начала потребления опиоидов — 1,7 года (SD = 0,6), средняя длительность употребления опиоидов у ОЗ составила 70 (SD = 14) месяцев. Суммарная длительность всех ремиссий — 10 месяцев (SD = 8). Количество случаев лечения опиоидной зависимости — 2,42 (SD = 1,24). Многократно перенесли передозировку — 19,5% (n = 9). О наличии гепатита С сообщили 28 человек (61%), гепатита В — 22 человека (48%).

В группу опиоидзависимых с ВИЧ-инфекцией (ОЗВИЧ) вошли 57 пациентов: 32 мужчины (56,1%) и 25 женщин (43,8%). Средний возраст респондентов — 26 лет (SD = 4). Средняя длительность ВИЧ-инфекции в группе ОЗВИЧ равнялась 49,7 (SD = 9) месяца. Образование: начальное образование имели 3 человека (5,2%), незаконченное среднее — 13 (22,8%), среднее — 25 (43,9%), среднее специальное — 14 (24,6%), незаконченное высшее — 1 (1,7%), высшее — 1 человек (1,7%). Проблемы с трудоустройством имел 41 человек (71,9%). Семейное положение: женаты или замужем — 6 человек (10,5%), гражданский брак (сожительство постоянное) — 10 (17,5%), сожительство непостоянное — 10 (17,5%), разведены — 12 (21,1%), холосты (не замужем) — 19 человек (33,3%). Средний возраст начала потребления опиоидов — 19 лет (SD = 3), время формирования абстинентного синдрома от начала потребления опиоидов — 1,5 года (SD = 0,6), средняя длительность употребления опиоидов у ОЗВИЧ — 80 (SD = 20) месяцев. Суммарная длительность всех ремиссий — 17 месяцев (SD = 16). Количество случаев лечения опиоидной зависимости — 2,14 (SD = 1,67). Многократно перенесли передозировку — 22,8% (n = 13). Наличие гепатита С подтвердили 74% (n = 45) обследуемых, гепатита В — 44% (n = 25).

Контрольная группа. В группу вошли 90 человек, 54 мужчины (60%) и 36 женщин (40%). Средний возраст респондентов составил 22,7 года (SD = 5). Образование: начальное образование имел 1 человек (1,1%), незаконченное среднее образование — 7 человек (7,8%), среднее — 26 (28,9%), среднее специальное — 18 (20%), незаконченное высшее — 26 (28,9%), высшее — 11 (12,2%), ученую степень — 1 человек (1,1%). Не работал — 1 человек (1,1%). Проблемы с трудоустрой-

ством имели 10 человек (11,1%). Семейное положение: женаты или замужем — 12 человек (13,3%), гражданский брак (сожительство постоянное) — 5 (5,56%), сожительство непостоянное — 4 (4,4%), разведенных нет, холосты (не замужем) — 69 человек (76,7%).

Социальные и клинические характеристики, имеющие статистически значимые различия ($p \leq 0,05$): количество незанятых в группе ОЗВИЧ больше (не работали и не учились — 73,7%), чем в группе ОЗ (47,8%). ОЗВИЧ, в отличие от ОЗ, чаще проводят свободное время с зависимыми от ПАВ (66,7% и 32,6%). В близком окружении ОЗВИЧ по сравнению с ОЗ чаще встречались ВИЧ-инфицированные (64,9% и 38%), в том числе среди половых партнеров (49,1% и 4,4%). Инициатива лечения у ОЗВИЧ чаще исходила от пациента — 79%, чем у ОЗ — 47,8%. Активационная мотивация потребления алкоголя (8,8% и 2,2%) чаще отмечалась у ОЗВИЧ, чем у ОЗ. Активное противодействие родственников потреблению опиоидов (58,7% и 26,32%) и инициатива лечения от семьи (52,2% и 17,5%) чаще регистрировались в группе ОЗ по сравнению с ОЗВИЧ. В группе ОЗ чаще, чем у ОЗВИЧ, причинами ремиссий являлись терапевтические воздействия (43,5% и 19,3%).

Результаты исследования при помощи опросника выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R). При оценке значений психопатологической симптоматики по шкале SCL-90 в исследуемых группах выявлены статистически значимые различия ($p \leq 0,05$): в группах ОЗ и ОЗВИЧ отмечаются более высокие показатели, по сравнению с КГ, по субшкалам «Соматизация (SOM)»: $0,47_{ОЗ}$ (SD = 0,15), $0,93_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,37), $0,29_{КГ}$ (SD = 0,17); «Обсессивно-компульсивные расстройства (O-C)»: $0,64_{ОЗ}$ (SD = 0,16), $0,66_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,26), $0,41_{КГ}$ (SD = 0,21); «Депрессия (DEP)»: $0,581_{ОЗ}$ (SD = 0,18), $0,86_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,40), $0,40_{КГ}$ (SD = 0,20); «Тревожность (ANX)»: $0,41_{ОЗ}$ (SD = 0,22), $0,67_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,46), $0,27_{КГ}$ (SD = 0,15); «Враждебность (HOS)»: $0,57_{ОЗ}$ (SD = 0,38), $0,63_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,45), $0,42_{КГ}$ (SD = 0,22); «Паранойяльные симптомы (PAR)»: $0,68_{ОЗ}$ (SD = 0,19), $0,70_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,36), $0,31_{КГ}$ (SD = 0,21); «Психотизм (PSY)»: $0,31_{ОЗ}$ (SD = 0,14), $0,45_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,32), $0,23_{КГ}$ (SD = 0,15); «Общая сумма баллов»: $35,96_{ОЗ}$ (SD = 4,96), $49,39_{ОЗВИЧ}$ (SD = 12,88), $13,26_{КГ}$ (SD = 3,29); «Общий индекс тяжести (GSI)»: $0,40_{ОЗ}$ (SD = 0,05), $0,55_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,14), $0,15_{КГ}$ (SD = 0,03); «Индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI)»: $1,31_{ОЗ}$ (SD = 0,13), $1,59_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,24), $1,17_{КГ}$ (SD = 0,17); «Общее число утвердительных ответов (PST)»: $27,50_{ОЗ}$ (SD = 3,24), $30,91_{ОЗВИЧ}$ (SD = 4,95), $11,56_{КГ}$ (SD = 3,20).

В группе ОЗВИЧ наблюдаются более высокие ($p \leq 0,05$), чем у ОЗ, значения по показателям «Соматизация (SOM)»: $0,93_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,37), $0,47_{ОЗ}$ (SD = 0,15); «Депрессия (DEP)»: $0,86_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,40), $0,58_{ОЗ}$ (SD = 0,18); «Тревожность (ANX)»: $0,67_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,46), $0,41_{ОЗ}$ (SD = 0,22); «Психотизм (PSY)»: $0,45_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,32), $0,31_{ОЗ}$ (SD = 0,14); «Общая сумма баллов»: $49,39_{ОЗВИЧ}$ (SD = 12,88), $35,96_{ОЗ}$ (SD = 4,96); «Общий индекс тяжести (GSI)»: $0,55_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,14), $0,40_{ОЗ}$ (SD = 0,05); «Индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI)»: $1,59_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,24), $1,31_{ОЗ}$ (SD = 0,13); «Общее число утвердительных ответов (PST)»: $30,91_{ОЗВИЧ}$ (SD = 4,95),

$27{,}50_{ОЗ}$ (SD = 3,24); у больных ОЗВИЧ «Фобическая тревожность (PHOB)» выше ($p \le 0{,}05$), чем у КГ: $0{,}27_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,23), $0{,}18_{КГ}$ (SD = 0,17).

Результаты исследования личностных особенностей при помощи 16-факторного опросника Р. Б. Кеттелла (16PF). Для выявления основных черт личности использовался адаптированный вариант личностного опросника Р. Кеттелла (форма С). По сравнению с КГ, в группах ОЗ и ОЗВИЧ отмечаются достоверно ($p \le 0{,}05$) более низкие показатели по факторам «Низкая — высокая нормативность поведения (G)»: $6{,}01_{КГ}$ (SD = 1,43), $4{,}98_{ОЗ}$ (SD = 1,20), $4{,}91_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,11); «Жесткость — чувствительность (I)»: $6{,}06_{КГ}$ (SD = 1,86), $5{,}22_{ОЗ}$ (SD = 0,92), $5{,}05_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,97); «Практичность — мечтательность (M)»: $6{,}36_{КГ}$ (SD = 1,72), $5{,}15_{ОЗ}$ (SD = 1,46), $5{,}09_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,41); «Конформизм — нонконформизм (Q_2)»: $6{,}26_{КГ}$ (SD = 1,53), $5{,}48_{ОЗ}$ (SD = 1,41), $5{,}54_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,45); «Низкий самоконтроль — высокий самоконтроль (Q_3)»: $6{,}80_{КГ}$ (SD = 2,01), $5{,}83_{ОЗ}$ (SD = 1,57), $5{,}16_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,03). Самые высокие значения в группах ОЗ и ОЗВИЧ регистрировались по факторам «Доверчивость — подозрительность (L)»: $7{,}61_{ОЗ}$ (SD = 1,14), $7{,}86_{ОЗВИЧ}$ (SD = 0,93); «Спокойствие — тревожность (O)»: $7{,}63_{ОЗ}$ (SD = 1,74), $7{,}63_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,33); «Расслабленность — эмоциональная напряженность (Q_4)»: $7{,}09_{ОЗ}$ (SD = 1,05), $7{,}23_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,20); и они были выше ($p \le 0{,}05$), чем в контрольной группе. У пациентов с ОЗ выше ($p \le 0{,}05$) по сравнению с КГ факторы «Покорность — доминантность (E)»: $5{,}70_{ОЗ}$ (SD = 1,38), $5{,}06_{КГ}$ (SD = 1,06); «Рассудительность — безрассудство (F)»: $5{,}54_{ОЗ}$ (SD = 1,07), $4{,}80_{КГ}$ (SD = 1,01); «Робость — смелость (H)»: $6{,}57_{ОЗ}$ (SD = 1,42), $5{,}72_{КГ}$ (SD = 1,55). В группе ОЗВИЧ отмечались более низкие показатели ($p \le 0{,}05$), в сравнении с ОЗ и КГ, по факторам «Общий уровень интеллекта (B)»: $4{,}89_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,05), $5{,}61_{ОЗ}$ (SD = 1,53), $5{,}67_{КГ}$ (SD = 1,53); «Эмоциональная неустойчивость — эмоциональная устойчивость (C)»: $4{,}93_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,12), $5{,}83_{ОЗ}$ (SD = 1,16), $5{,}50_{КГ}$ (SD = 1,30); «Низкий самоконтроль — высокий самоконтроль (Q_3)»: $5{,}16_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,03), $5{,}83_{ОЗ}$ (SD = 1,57), $6{,}80_{КГ}$ (SD = 2,01). Значения фактора «Прямолинейность — дипломатичность (N)» у ОЗВИЧ выше ($p \le 0{,}05$), чем в КГ: $6{,}47_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,58), $5{,}72_{КГ}$ (SD = 2,01).

Результаты исследования агрессии при помощи опросника А. Басса и А. Дарки (BDHI). У пациентов с ОЗ и ОЗВИЧ, по сравнению с КГ, выше ($p \le 0{,}05$) уровни «Физической агрессии»: $64{,}09_{ОЗ}$ (SD = 16,61), $63{,}49_{ОЗВИЧ}$ (SD = 15,14), $50{,}60_{КГ}$ (SD = 14,36); «Вербальной агрессии»: $53{,}22_{ОЗ}$ (SD = 18,18), $53{,}77_{ОЗВИЧ}$ (SD = 15,26), $46{,}72_{КГ}$ (SD = 12,79); «Раздражения»: $52{,}63_{ОЗ}$ (SD = 17,07), $54{,}65_{ОЗВИЧ}$ (SD = 12,06), $42{,}99_{КГ}$ (SD = 12,79); «Чувства вины»: $51{,}89_{ОЗ}$ (SD = 16,01), $67{,}35_{ОЗВИЧ}$ (SD = 17,28), $40{,}46_{КГ}$ (SD = 10,92); и «Индекса агрессивности»: $56{,}64_{ОЗ}$ (SD = 13,55), $57{,}30_{ОЗВИЧ}$ (SD = 11,02), $46{,}77_{КГ}$ (SD = 8,72). В группе ОЗВИЧ выше показатели «Обиды»: $64{,}32_{ОЗВИЧ}$ (SD = 18,12), $53{,}70_{ОЗ}$ (SD = 17,03), $49{,}92_{КГ}$ (SD = 21,62); «Чувства вины»: $67{,}35_{ОЗВИЧ}$ (SD = 17,28), $51{,}89_{ОЗ}$ (SD = 16,01), $40{,}46_{КГ}$ (SD = 10,92); «Индекса враждебности»: 61,49озвич (SD = 14,54), $53{,}87_{ОЗ}$ (SD = 12,07), $48{,}61_{КГ}$ (SD = 18,17) по сравнению с ОЗ и КГ ($p \le 0{,}05$).

Результаты исследования смысложизненных ориентаций опиоидзависимых при помощи опросника СЖО (PIL). При помощи теста СЖО между больными

ОЗВИЧ и КГ выявлены значимые различия ($p \leq 0,05$). Показатели — «Цель в жизни»: $20,54_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,92), $23,96_{ОЗ}$ (SD = 4,03), $30,43_{КГ}$ (SD = 4,81); «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни»: $18,35_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,83), $19,93_{ОЗ}$ (SD = 2,96), $29,96_{КГ}$ (SD = 3,88); «Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией»: $17,25_{ОЗВИЧ}$ (SD = 3,66), $17,93_{ОЗ}$ (SD = 2,63), $25,97_{КГ}$ (SD = 3,25); «Локус контроля — Я» ($17,14_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,95), $17,83_{ОЗ}$ (SD = 2,58), $21,27_{КГ}$ (SD = 2,74); «Локус контроля — жизнь» ($19,28_{ОЗВИЧ}$ (SD = 3,71), $22,00_{ОЗ}$ (SD = 2,72), $30,73_{КГ}$ (SD = 3,79); «Общий показатель СЖО» ($76,23_{ОЗВИЧ}$ (SD = 12,47), $77,57_{ОЗ}$ (SD = 12,39), $98,99_{КГ}$ (SD = 8,70) в группах ОЗВИЧ и ОЗ были ниже, чем в КГ. У ОЗВИЧ значения субшкал «Цель в жизни» ($20,54_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,92), $23,96_{ОЗ}$ (SD = 4,03); «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни» ($18,35_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,83), $19,93_{ОЗ}$(SD = 2,96); «Локус контроля — жизнь» ($19,28_{ОЗВИЧ}$ (SD = 3,71, $22,00_{ОЗ}$ (SD = 2,72) ниже, чем у ОЗ.

Результаты исследования копинг-стратегий с использованием опросника Р. С. Лазаруса (WCQ). По данным сравнительного анализа установлены следующие значимые различия: больные ОЗ и ОЗВИЧ чаще ($p \leq 0,05$), чем в КГ, прибегают к стратегиям «дистанцирование»: $8,43_{ОЗ}$ (SD = 2,64), $8,32_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,45), $7,02_{КГ}$ (SD = 1,36); «самоконтроль»: $14,09_{ОЗ}$ (SD = 3,42), $14,26_{ОЗВИЧ}$ (SD = 3,25), $12,47_{КГ}$ (SD = 2,92); «бегство — избегание»: $10,74_{ОЗ}$ (SD = 3,92), $10,18_{ОЗВИЧ}$ (SD = 4,64), $6,57_{КГ}$ (SD = 2,52); «планирование решения проблемы»: $8,39_{ОЗ}$ (SD = 2,04), $8,40_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,77), $11,40_{КГ}$ (SD = 2,10); «положительная переоценка»: $8,70_{ОЗ}$ (SD = 1,68), $8,44_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,42), $11,31_{КГ}$ (SD = 3,35). В группе ОЗВИЧ уровень применения копинг-стратегий «конфронтативный копинг»: $10,07_{ОЗВИЧ}$ (SD = 2,67), $8,64_{КГ}$ (SD = 2,76) и «поиск социальной поддержки»: $12,18_{ОЗВИЧ}$ (SD = 3,31), $10,76_{КГ}$ (SD = 2,90) выше, чем в КГ, $p \leq 0,05$.

Результаты исследования стигматизации/дискриминации при помощи модифицированной шкалы методики Б. Г. Линка (Link). По данным методики Link, показатели стигматизации по статусу «наркозависимость» и «ВИЧ-инфицированность» в группе ОЗ составили $14,93_{ОЗ}$ (SD = 1,54) и $10,52_{ОЗ}$ (SD = 1,07) балла, а в группе ОЗВИЧ — $15,19_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,57) и $14,60_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,85) балла, и они были выше, чем в контрольной группе: $5,14_{КГ}$ (SD = 0,91) и $6,61_{КГ}$ (SD = 1,15) балла, ($p \leq 0,05$). Пациенты ОЗВИЧ по сравнению с пациентами ОЗ демонстрировали более высокий уровень стигматизации по статусу «ВИЧ-инфицированность»: $14,60_{ОЗВИЧ}$ (SD = 1,85), $10,52_{ОЗ}$ (SD = 1,07) балла, $p \leq 0,05$.

Результаты сравнительного исследования показателей качества жизни, выявленные при помощи опросника ВОЗ КЖ-100 (WHOQOL-100). В группе ОЗВИЧ субъективное восприятие качества жизни статистически значимо ниже по сравнению с КГ в субсферах: «G — удовлетворенность здоровьем и КЖ», «F1 — физическая боль и дискомфорт», «F2 — жизненная активность, энергия, усталость», «F3 — сон и отдых», «F4 — положительные эмоции», F5 — познавательные функции», «F6 — самооценка», «F7 — образ тела и внешность», «F8 — отрицательные эмоции», «F10 — выполнение повседневных дел», «F11 — зависимость от лекарств и лечения», «F12 — работоспособность», «F13 — личные отношения»,

«F14 — практическая социальная поддержка», «F15 — сексуальная активность», «F16 — физическая безопасность», «F18 — финансовые ресурсы», «F20 — приобретение новой информации», «F21 — возможности использования отдыха», «F24 — духовность, личные убеждения». При этом только в данной группе по сравнению с КГ отмечается снижение показателей в субферах «F5», «F7», «F10», «F14», «F15», «F16», «F18», «F19», «F20», «F21», «F24». В обеих группах опиоидзависимых значения субсфер «G», «F1», «F2», «F3», «F4», «F6», «F8», «F9», «F11», «F12», «F13» были достоверно ниже, чем в КГ. Показатель субферы «F9 — подвижность» по сравнению с КГ достоверно снижен лишь в группе ОЗ. В группе ОЗ, по сравнению с ОЗВИЧ, выше следующие показатели: «G — удовлетворенность здоровьем и КЖ», «F1 — физическая боль и дискомфорт», «F2 — жизненная активность, энергия, усталость», «F7 — образ тела и внешность», «F8 — отрицательные эмоции», «F10 — выполнение повседневных дел», «F11 — зависимость от лекарств и лечения», «F12 — работоспособность», «F21 — возможности использования отдыха».

Данные, полученные по субсферам опросника ВОЗКЖ-100, находят свое отражение и в интегральных показателях. В обеих группах опиоидзависимых показатели качества жизни в «физической сфере», «психологической сфере», «уровне независимости», «социальных отношениях», «общем качестве жизни» статистически значимо хуже, чем в КГ. У респондентов в группе ОЗВИЧ при сравнении с КГ удовлетворенность КЖ статистически значимо ниже по всем сферам, включая показатель «общее качество жизни». При этом ОЗВИЧ по сравнению с ОЗ оценивают значимо ниже благополучие в «психологической» сфере и «уровне независимости». В отличие от групп ОЗ и КГ, снижение удовлетворенности КЖ в сферах «окружающая среда» и «духовная сфера» регистрируется только в группе ОЗВИЧ.

Таблица 7

Средние значения показателей опросника «ВОЗКЖ-100» (WHOQOL-100) у опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным (ОЗВИЧ), ВИЧ-негативным статусом (ОЗ) и в контрольной группе (КГ)

Показатель	ОЗ		ОЗВИЧ		КГ	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
G — общее качество жизни и состояние здоровья	12,91[1***, 2***]	2,14	10,88[3***]	2,16	15,66	2,34
F1 — физическая боль и дискомфорт	13,15[1**, 2***]	2,35	11,37[3***]	1,99	15,11	2,64
F2 — жизненная активность, энергия, усталость	13,70[1*, 2*]	2,72	12,26[3***]	3,07	15,19	3,16
F3 — сон и отдых	13,70[2***]	4,70	13,68[3***]	4,67	17,18	3,48
F4 — положительные эмоции	13,20[2**]	2,65	12,32[3***]	3,43	15,11	3,33

Показатель	ОЗ	ОЗВИЧ		КГ	
	Среднее	SD	Среднее	SD	Среднее	SD
F5 — познавательные функции	14,30	2,39	13,70[3***]	2,43	15,28	2,27
F6 — самооценка	14,76[2*]	1,95	13,93[3***]	2,85	15,81	2,19
F7 — образ тела и внешность	15,39[1*]	2,80	13,61[3***]	3,62	15,91	3,20
F8 — отрицательные эмоции	14,78[1*, 2*]	2,58	13,33[3***]	3,56	16,23	3,26
F9 — подвижность	16,46[2*]	2,77	16,84	3,06	17,81	2,56
F10 — выполнение повседневных дел	15,91[1*]	2,62	14,42[3***]	3,37	16,90	2,64
F11 — зависимость от лекарств и лечения	15,85[1*, 2***]	3,78	13,70[3***]	4,20	18,52	3,06
F12 — работоспособность	16,76[1*, 2*]	2,90	15,05[3***]	3,55	18,18	2,40
F13 — личные отношения	14,78[2*]	3,13	14,14[3***]	3,07	16,19	3,03
F14 — практическая социальная поддержка	14,41	3,00	14,02[3**]	3,18	15,70	3,16
F15 — сексуальная активность	13,59	3,17	13,35[3*]	3,80	14,94	3,08
F16 — физическая безопасность	14,30	2,13	13,65[3*]	2,07	14,67	2,66
F17 — окружающая среда дома	13,83	2,93	13,00	3,52	14,37	3,65
F18 — финансовые ресурсы	12,00	2,50	10,67[3**]	2,99	12,32	3,39
F19 — медицинская и социальная помощь	12,43	3,00	12,04	2,95	13,02	3,24
F20 — приобретение новой информации	14,54	2,47	13,86[3***]	2,58	15,48	2,14
F21 — возможности использования отдыха	15,28[1*]	3,64	13,67[3***]	3,56	16,10	2,78
F22 — окружающая среда	13,39	3,00	13,16	2,66	14,10	3,25
F23 — транспорт	13,67	2,97	13,49	3,06	14,00	3,64
F24 — духовность, личные убеждения	14,78	2,85	13,98[3**]	3,55	15,63	2,98
Физическая сфера	13,51[2***]	2,57	12,44[3***]	2,55	15,82	2,13
Психологическая сфера	14,49[1*, 2*]	1,79	13,38[3***]	2,62	15,67	1,78
Уровень независимости	16,24[1*, 2***]	2,35	15,00[3***]	3,00	17,85	1,71
Социальные отношения	14,26[2**]	2,59	13,83[3***]	2,82	15,61	2,15
Окружающая среда	13,68	1,65	12,94[3***]	1,92	14,25	1,62
Духовная сфера	14,78	2,85	13,98[3**]	3,55	15,63	2,98
Общее качество жизни (КЖ–100)	86,97[2***]	11,01	81,58[3***]	14,39	94,85	8,17

Статистически значимые различия между группами по результатам дисперсионного анализа: [1] ОЗ–ОЗВИЧ, [2] ОЗ–КГ, [3] ОЗВИЧ–КГ, значения достоверности: * $p \leq 0,05$; ** $p \leq 0,01$; *** $p \leq 0,001$.

Корреляционные связи показателей КЖ (WHOQOL-100) *с социальными, клиническими и психологическими характеристиками опиоидзависимых, регистрируемые в группах с ВИЧ-негативным и ВИЧ-позитивным статусом.* В группах ОЗ и ОЗВИЧ отмечаются корреляционные связи ($p \leq 0,05$) между показателем «Общее КЖ» (ОКЖ, WHOQOL-100) и отсутствием проблем с трудоустройством ($r_{оз} = 0,38$, $r_{озвич} = 0,44$); толерантностью к опиоидам ($r_{оз} = -0,38$, $r_{озвич} = -0,41$); индивидуальной эмоциональной устойчивостью (C, 16PF, $r_{оз} = 0,67$, $r_{озвич} = 0,45$); склонностью к доминированию (E, 16PF, $r_{оз} = 0,47$, $r_{озвич} = 0,40$); адекватностью самооценки (MD, 16PF, $r_{оз} = 0,35$, $r_{озвич} = 0,59$); общим показателем СЖО (PIL, $r_{оз} = 0,65$, $r_{озвич} = 0,59$); целью в жизни (PIL, $r_{оз} = 0,56$, $r_{озвич} = 0,44$); процессом жизни или интереса, эмоциональной насыщенностью жизни (PIL, $r_{оз} = 0,52$, $r_{озвич} = 0,47$); результативностью жизни или удовлетворенностью самореализацией (PIL, $r_{оз} = 0,36$, $r_{озвич} = 0,47$); локусом контроля «Я» (PIL, $r_{оз} = 0,41$, $r_{озвич} = 0,29$), локусом контроля «Жизнь» (PIL, $r_{оз} = 0,42$, $r_{озвич} = 0,30$).

Параметры общего качества жизни (ОКЖ, WHOQOL-100) у опиоидзависимых без ВИЧ инфекции взаимосвязаны ($p \leq 0,05$) с наличием критики к заболеванию ($r = 0,35$), показателем «Обида» (BDHI, $r = -0,42$). У ОЗВИЧ — с показателями «Депрессия» (DEP, SCL-90-R, $r = -0,27$), «Длительность ВИЧ-инфекции» ($r = -0,37$), «Длительность гепатита С» ($r = -0,43$), «Длительность употребления опиоидов» ($r = -0,41$), «Общительность» (A, 16PF, $r = 0,50$), «Смелость» (H, 16PF, $r = 0,39$), «Негативное — позитивное отношение отца к пациенту» ($r = -0,37$), «Негативное — позитивное отношение пациента к отцу» ($r = -0,43$).

В группе ОЗ «Психологическая сфера» (ПС) и «Уровень независимости» (УН) (WHOQOL-100) коррелируют с: максимальной длительностью ремиссии после реабилитации ($r_{ПС} = 0,45$, $r_{УН} = 0,52$), «Физической агрессией» (BDHI, $r_{ПС} = -0,31$, $r_{УН} = -0,35$), «Интеллектом» (B, 12PF, $r_{ПС} = 0,33$, $r_{УН} = 0,40$). «Психологическая сфера» коррелирует с «Индексом враждебности» (BDHI, $r = -0,31$), «Уровень независимости» с «Выраженностью ЧМТ» ($r = -0,55$).

В группе ОЗВИЧ «Психологическая сфера» и «Уровень независимости» отрицательно коррелирует ($p \leq 0,05$) с общим числом утвердительных ответов PST (SCL-90) ($r_{ПС} = -0,26$, $r_{УН} = -0,27$) и частотой влечения к алкоголю ($r_{ПС} = -0,41$, $r_{УН} = -0,33$). Психологическая сфера связана с показателем стигматизации ВИЧ-инфицированных ($r = -0,30$), а уровень независимости — с возрастом ($r = -0,29$), количеством госпитализаций из-за соматических проблем ($r = 0,37$).

В группах ОЗ и ОЗВИЧ установлены взаимосвязи ($p \leq 0,05$) субсферы «F1 — Физическая боль и дискомфорт» (WHOQOL-100) с наличием установки на отказ от потребления ПАВ ($r_{оз} = 0,28$, $r_{озвич} = 0,27$), количеством госпитализаций из-за соматических проблем ($r_{оз} = 0,29$, $r_{озвич} = 0,32$), конфронтативным копингом (WCQ, $r_{оз} = -0,37$; $r_{озвич} = -0,35$); «Поиском социальной поддержки» (WCQ, $r_{оз} = -0,30$, $r_{озвич} = -0,28$), уклонением и отрицанием проблемы («Бегство — избегание», WCQ, $r_{оз} = -0,37$, $r_{озвич} = -0,28$).

Субсфера «F1 — Физическая боль и дискомфорт» (WHOQOL-100) в группе ОЗ связана ($p \leq 0,05$) с показателями «Прогредиентность заболевания» ($r = -0,44$),

«Стигматизация по статусу ВИЧ» (Link, r = 0,45), «Жестокость — Чувствительность» (I, 16PF, r = 0,30). В группе ОЗВИЧ «F1» коррелирует ($p \leq 0,05$) с показателями «Низкая — Высокая нормативность поведения» (G, 16PF, r = 0,33), «Доверчивость — Подозрительность» (L, 16PF, r = –0,35), «Низкий — Высокий самоконтроль» (Q_3, 16PF, r = 0,39), «Расслабленность — Напряженность» (Q_4, 16PF, r = –0,28).

Субсфера «F2 — Жизненная активность, энергия и усталость» в группе ОЗ коррелирует ($p \leq 0,05$) с длительностью ремиссии после последней реабилитации (r = 0,53) и продолжительностью употребления опоиодов (r = –0,37). У ОЗВИЧ субсфера «F2» взаимосвязана ($p \leq 0,05$) со шкалами «Интеллект» (B, 16PF, r = –0,31), «Спокойствие — Тревожность» (O, 16PF, r = –0,27), «Положительная переоценка» (WCQ, r = 0,27).

Субсфера «F21 — Возможности для отдыха и развлечений и их использование» (WHOQOL-100) в группах ОЗ и ОЗВИЧ коррелирует ($p \leq 0,05$) с показателем расстройства сна ($r_{оз}$ = –0,34, $r_{озвич}$ = –0,22), у респондентов ОЗ «F21» связана со временем, прошедшим с момента последней ремиссии (r = –0,43), у ОЗВИЧ «F21» ассоциирована со шкалами «Спокойствие — Тревожность» (O, 16PF, r = –0,38), «Конформизм — нонконформизм» (Q_2, 16PF, r = 0,39). «Дистанцирование» (WCQ, r = –0,33).

Количество перенесенных передозировок в течение жизни коррелирует с уровнем удовлетворенности КЖ (WHOQOL-100) в «Духовной сфере» ($r_{оз}$ = –0,31, $r_{озвич}$ = –0,32; $p \leq 0,05$). В группе ОЗ установлена корреляционная связь между количеством перенесенных передозировок за последний год и удовлетворенностью КЖ в сфере «Социальные отношения» (WHOQOL-100, r = –0,41, $p \leq 0,05$). «Окружающая среда» (WHOQOL-100) коррелирует с количеством передозировок у опиоидзависимых (ОЗ) за последний год (r = –0,43, $p \leq 0,05$) и количеством присутствия при передозировках за последний год (r = –0,43, $p \leq 0,05$).

Анализ результатов апробации

Впервые проведена комплексная оценка социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами. Большую часть обследованных составили мужчины. Наркозависимые в основном имели среднее или среднее специальное образование; значительное число их проживали с родителями, реже с мужем или женой, процент живущих отдельно от семьи сравнительно низок. Социальные показатели у респондентов с ОЗВИЧ были более неблагополучны и проявлялись в отсутствии занятости, низком уровне жизни, специфическом аддиктивном круге общения, слабом участии родственников в вопросах здоровья.

Особенностями течения наркологического заболевания у больных ОЗВИЧ явились: позднее начало потребления опиоидов, короткий период формирования синдрома зависимости. Данные пациенты употребляют большее количество алкоголя с целью активации своего состояния, они чаще переносят многократные передозировки опиоидами. На фоне бóльших проблем со здоровьем и неблагополучной социальной среды у пациентов с ОЗВИЧ мотивированность к лечению

выше, что приводит к более частым самостоятельным обращениям за медицинской помощью, а также к достижению более длительных ремиссий.

По сравнению с группой ОЗВИЧ, в группе ОЗ отмечаются раннее начало потребления опиоидов, более выраженное влечение к ПАВ и более низкие показатели ремиссий (длительность последней и максимальной ремиссии, суммарная длительность всех ремиссий).

Употребление опиоидов приводит к повышению ряда значений шкал опросника SCL-90. В настоящей работе у зависимых обеих групп выявлены высокие показатели психопатологических жалоб по шкалам опросника SCL-90-R: «Соматизация (SOM)», «Обсессивно-компульсивные расстройства (O-C)», «Депрессия (DEP)», «Тревожность (ANX)», «Враждебность (HOST)», «Паранойяльные симптомы (PAR)», «Психотизм (PSY)».

В группе опиоидзависимых наибольшие значения наблюдаются по шкалам «Обсессивно-компульсивные расстройства», «Паранойяльные симптомы» и «Депрессии». Такие феномены, как влечение к ПАВ и настойчивые, тягостные мысли о наркотике, могут определять высокие показатели по шкале «Обсессивно-компульсивные расстройства». Узкая направленность мышления, подозрительность, недоверчивость, склонность к сокрытию от окружающих своих истинных потребностей, вызванных аддикцией, в сочетании с прямолинейностью, односторонностью интересов, фиксацией на собственном состоянии, способствуют повышению значений по шкале «Паранойяльные симптомы». У пациентов ОЗВИЧ по сравнению с ОЗ отмечаются более высокие уровни показателей «Соматизации», «Депрессии», «Тревожности». Данные шкалы имеют максимальные значения. «Соматизация» обусловлена большим количеством различных жалоб на состояние физического здоровья у ВИЧ-инфицированных потребителей опиоидов. Аффективные нарушения по шкале «Депрессия» включают симптомы угасания интереса к деятельности, ощущение безнадежности, дисфорию, чувство беспричинного внутреннего беспокойства и напряжения. По нашим данным, депрессивное состояние диагностируется в обеих группах обследованных, при этом выраженность депрессивных проявлений значимо выше у ВИЧ-инфицированных потребителей опиоидов. Клиническая картина депрессии у обследованных потребителей наркотиков была представлена симптомами подавленности, недостаточностью сна, нарушением концентрации внимания, отсутствием интереса к окружающей среде, пессимистическими мыслями. В группе ОЗВИЧ доминировали такие симптомы, как апатия, астения, снижение чувствительности, внутренняя напряженность, нарушения аппетита. Вышеуказанное состояние сопровождается тревогой (высокие показатели по шкале «Тревожность»), а также такими проявлениями, как эмоциональная холодность, чувство одиночества, отгороженность, отсутствие доверительных связей с близкими, наличие идей виновности и самоуничижения — шкала «Психотизм». Потребность в наркотизации вызывает чувства неполноценности, гнева и злости, приводит к нарушению социальных норм, конфликтным и агрессивным отношениям, что сопровождается повышением показателей по шкале «Враждебность» в обеих группах обследованных.

О более тяжелом течении опиоидной зависимости, сочетанной с ВИЧ-инфекцией, свидетельствуют высокие значения интегративных индексов: общего индекса тяжести (GSI), индекса наличного симптоматического дистресса (PSDI), общего числа утвердительных ответов (PST) (что говорит о широте выявляемой симптоматики).

Результаты исследования, полученные с помощью 16-факторного опросника Р. Б. Кеттелла (16PF), указывают на существование комбинаций дисфункциональных индивидуально-психологических черт у пациентов с опиоидной зависимостью, которые можно представить в виде базовых блоков личностных свойств. Коммуникативные свойства личности опиоидзависимых характеризуются избирательностью в межличностных отношениях, причем круг близкого окружения у них достаточно узкий. Активность в установлении и сохранении новых контактов невысокая. Отношение к людям настороженное, подозрительное, недоверчивое. Отмечается склонность к рискованному поведению, а также готовность подчиняться мнению и требованиям группы. В эмоциональной сфере выявляются повышенная тревожность, раздражительность, мнительность, низкая стрессоустойчивость, излишняя эмоциональная напряженность, низкий контроль эмоций и поведения, зависимость от настроений, страх, недовольство собой, неуверенность, чувство вины. Интеллектуальные возможности характеризуются меньшей оперативностью и некоторой ригидностью мышления. В мыслительных процессах преобладают прагматичность и конкретность. Адаптивность регуляторных свойств личности (самодисциплина и моральная нормативность) снижена, в социальном поведении преобладают меньшая критичность, а также пренебрежение общепринятыми правилами и нормами. В группе опиоидзависимых в личностном профиле доминируют смелость, напористость, импульсивность и склонность к риску. В группе ВИЧ-инфицированных потребителей опиоидов отмечались худшие показатели в интеллектуально-эмоциональной сфере, у них максимально выражены низкий самоконтроль, аффективность, фрустрированность, ригидность и конкретность мышления, что связано с воздействием инфекционных и токсических агентов.

По данным, полученным с помощью опросника смысложизненных ориентаций СЖО (PIL), выявлено, что показатели «Цель в жизни», «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни», «Результативность жизни или удовлетворенность самореализацией», «Локус контроля — Я», «Локус контроля — Жизнь» и «Общий показатель» в группах ОЗВИЧ и ОЗ были ниже, чем в КГ. Результаты исследования свидетельствуют о том, что у опиоидзависимых отмечаются затруднения в формировании планов на будущее, утрата направленности своих действий, отсутствие уверенности в своих силах, способности жить в соответствии со своими целями и представлениями. Прожитая часть жизнь оценивается респондентами негативно, а процесс жизни воспринимается как неинтересный и эмоционально не насыщенный. В группах опиоидзависимых низкий уровень убежденности в том, что они могут контролировать свою жизнь, свободно принимать решения и их реализовывать. У обследуемых с ОЗВИЧ значения по шкалам

«Цель в жизни», «Процесс жизни или эмоциональная насыщенность жизни», «Локус контроля — Жизнь» были меньше по сравнению с ОЗ, что указывает на еще более низкий уровень смысла понимания существования, осмысленности целей, удовлетворенности своей жизнью в настоящем, уверенности в том, что жизнь неподвластна сознательному контролю. В группах ОЗ и ОЗВИЧ общий уровень осмысленности, насыщенности и удовлетворенности жизнью ниже по сравнению с КГ. Неспособность сформулировать жизненные цели, снижение адаптационно-компенсаторных возможностей организма и уровня личности, потребление ПАВ могут приводить к формированию неэффективных стратегий совладания с субъективно трудными жизненными ситуациями.

Результаты исследования копинг-стратегий с использованием опросника Р. С. Лазаруса (WCQ): больные ОЗ и ОЗВИЧ чаще, чем в КГ, прибегают к стратегиям «дистанцирование», «самоконтроль», «бегство — избегание», «планирование решения проблемы» и «положительная переоценка». В группе ОЗВИЧ уровень применения копинг-стратегий «конфронтативный копинг» и «поиск социальной поддержки» выше, чем в КГ. Таким образом, опиоидзависимые, как правило, используют неэффективные способы совладающего поведения, которые направлены на уход от проблемы, избегание, подавление и сдерживание эмоций, неконструктивное разрешение трудностей, необходимость приложения усилий для регулирования своих мыслей и действий. Данные пациенты меньше склонны фокусироваться на существующих проблемах, искать в них позитивный смысл. У ВИЧ-инфицированных респондентов регистрируется высокий уровень конфликтных способов разрешения и преодоления ситуации, при этом они в большей степени склонны к поиску информационной и действенной поддержки со стороны близких, социального окружения.

По данным опросника А. Басса и А. Дарки (BDHI) установлено: у пациентов с ОЗ и ОЗВИЧ, по сравнению с КГ, выше уровни «физической агрессии», «вербальной агрессии», «раздражения», «чувства вины» и «индекса агрессивности», что указывает на высокую готовность к проявлению негативных чувств, выражению их как напрямую (словесно или с применением физической силы против другого лица), так и опосредованно. В группе ОЗВИЧ выше показатели «обиды», «чувства вины» «индекса враждебности» по сравнению с ОЗ и КГ, а также «подозрительности» по сравнению с КГ. ВИЧ-инфицированные опиоидзависимые чаще, чем другие респонденты, переживают негативные эмоции в связи с несправедливым к ним отношением, оскорблениями, что выражается в раздражении, недоверчивом отношении к окружающим. Высокие показатели чувства вины у пациентов обеих групп указывают на ощущаемые ими угрызения совести, убеждение в том, что они является «плохими» людьми, а их поведение не соответствует морально-нравственным нормам.

Исследование с помощью модифицированной шкалы Б. Г. Линка показывает, что потребители опиоидов обеих групп больше стигматизируют наркозависимых и ВИЧ-инфицированных, чем опрошенные из контрольной группы, что возможно обусловлено отрицательным опытом взаимодействия ОЗ и ОЗВИЧ с соци-

альным окружением. Низкая готовность респондентов контрольной группы стигматизировать изучаемых больных определяется молодым возрастом испытуемых, образованием, отсутствием опыта общения с наркопотребителями и ВИЧ-инфицированными. Стигматизация ВИЧ-инфицированных опиоидзависимыми, вероятнее всего, связана с наличием угрозы ВИЧ-инфицирования и переносом на себя негативного отношения общества к ВИЧ-инфицированным, с которым они сталкивались в повседневной жизни. Наиболее высокий уровень стигматизации по ВИЧ-инфекции отмечается в группе ОЗВИЧ, так как эти пациенты максимально ощущают на себе действие ВИЧ-стигмы. Следует отметить, что у пациентов обеих групп происходит «наслоение» стигм как по диагнозу «наркозависимость», так и по диагнозу ВИЧ, что вероятно является следствием особенно негативного отношения социума к инфицированным наркологическим больным.

При изучении особенностей качества жизни (КЖ) при помощи опросника Всемирной организации здравоохранения «Качество жизни-100» («ВОЗКЖ-100», WHOQOL-100) установлено, что субъективная удовлетворенность общим качеством жизни (ОКЖ) в группах ОЗ и ОЗВИЧ ниже, по сравнению с КГ. Общее КЖ (ОКЖ, WHOQOL-100) отражает интегральную субъективную оценку, восприятие опиоидзависимыми качества жизни. Снижение значений ОКЖ (WHOQOL-100) указывает на то, что пациенты обеих групп независимо от ВИЧ-статуса менее удовлетворены своим физическим и психологическим состоянием, своим уровнем независимости, а также межличностными взаимоотношениями и внешними (материальные, физическая безопасность, доступность качественной медицинской и социальной помощи) условиями жизни.

В группе пациентов ОЗВИЧ оценка КЖ в «Психологической сфере» ниже, по сравнению с пациентами группы ОЗ и КГ, а у больных ОЗ данный параметр меньше, чем в группе КГ. Данный факт свидетельствует о нехватке положительных эмоций и избытке отрицательных, ухудшении когнитивных функций, снижении самооценки, наличии беспокойства о своей внешней привлекательности у наркопотребителей обеих групп.

Пациенты, вошедшие в основные группы ОЗ и ОЗВИЧ, в большей мере недовольны качеством жизни в сфере «Уровень независимости», по сравнению с КГ. У больных ОЗВИЧ КЖ в данной сфере хуже, чем у ОЗ. Полученные данные отражают снижение КЖ опиоидзависимых, проявляющееся ухудшением способности справляться с повседневными делами и работой без лекарств и посторонней помощи, которая более выражена у больных ОЗВИЧ.

Оценка КЖ, связанного с физическим функционированием, у пациентов с опиоидной зависимостью ниже вследствие неприятных кратковременных или длительных болезненных ощущений, усталости, подавленности. На это указывают данные сравнительного анализа: показатели жизненного благополучия в субсферах «F1 — физическая боль и дискомфорт» и «F2 — жизненная активность и усталость» у опиоидзависимых обеих групп меньше, по сравнению с КГ, при этом у больных ОЗВИЧ данные параметры хуже, чем у ОЗ и КГ.

Между ОЗВИЧ и КГ отмечаются статистически значимые различия ($p \leq 0{,}05$) в сферах «социальные отношения», «окружающая среда», «духовность», «личные убеждения». Это свидетельствует о том, что ВИЧ-позитивные пациенты получают недостаточную поддержку и практическую помощь со стороны близкого окружения, у них меньше возможностей по организации своего досуга и отдыха и удовлетворения базовых потребностей. У таких больных больше проблем с приобретением новой информации, а также с получением медицинской и социальной помощи. Для пациентов группы ОЗВИЧ характерны низкая удовлетворенность финансовыми ресурсами, отсутствие ощущения физической безопасности и защищенности. Существующий медико-социальный статус и наличие тяжелого смертельно опасного заболевания снижают удовлетворенность в «духовной» сфере.

Общие и специфические биопсихосоциальные характеристики, связанные с качеством жизни опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом. С целью обнаружения взаимосвязей межу социальными, клиническими, психологическими характеристиками и удовлетворенностью КЖ опиоидзависимых с ВИЧ-негативным и ВИЧ-позитивным статусами был выполнен корреляционный анализ изучаемых показателей, которые получены в ходе апробации. Установлено, что общими факторами, связанными с удовлетворенностью «общим качеством жизни» у опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом («ОКЖ», WHOQOL-100), являются более легкое течение наркологического заболевания, меньшая дезадаптация регуляторных и эмоционально-коммуникативных свойств личности, адекватная самооценка (16 PF), наличие целей и смыслов в жизни (PIL), устойчивость интересов, а также трудовая занятость. Вышеперечисленные биопсихосоциальные характеристики коррелируют практически со всеми сферами опросника WHOQOL-100 больных. Снижение восприятия боли и физического дискомфорта (F1) у опиоидзависимых обеих групп связано с установкой на отказ от потребления опиоидов, бóльшими частотой и объемом получения медицинской помощи, с меньшим использованием таких способов совладающего поведения, как конфронтация, отрицание проблемы, поиск социальных ресурсов (WCQ), а способность организовать досуг и получать удовольствие от отдыха (F21) ассоциирована с меньшей выраженностью диссомнических расстройств.

Качество жизни опиоидзависимых с ВИЧ-негативным статусом связано с рядом специфических факторов. Так, для позитивной оценки «общего качества жизни» (WHOQOL-100) имеют значение критичность к своему наркологическому заболеванию и низкая склонность реагировать эмоцией обиды. Росту удовлетворенности психологическим состоянием («Психологическая сфера», WHOQOL-100) и возможности самостоятельно справляться с повседневными делами («Уровень независимости», WHOQOL-100) способствуют сохранность интеллектуальных свойств личности (16 PF), длительные ремиссии после реабилитации, меньшая выраженность проявлений физической агрессии. В группе ОЗ отмечается отрицательная корреляционная связь между параметром КЖ «Психологическая сфера» и индексом враждебности (BDHI), сферой «Уровень независимости» и выражен-

ностью ЧМТ. Малая прогредиентность наркологического заболевания, более позднее начало употребления, а также личностная чувствительность (16PF) улучшают КЖ субсферы F1 (WHOQOL-100). Увеличение чувства дискомфорта может усиливать стигматизирующее отношение к ВИЧ-инфицированным (Link). Длительное течение опиоидной зависимости приводит к снижению, а успешные лечебно-реабилитационные мероприятия — к повышению жизненной активности и восстановлению уверенности больных в своих силах (F2, WHOQOL-100). Возобновление потребления наркотика негативно сказывается на потребности в отдыхе (F21).

Более короткая длительность ВИЧ, гепатита С и стажа наркотизации, меньшие проявления депрессии (SCL-90), такие личностные черты, как смелость и общительность (16PF), позитивные отношения между отцом и пациентом являются специфическими коррелятами «общего качества жизни» (ОКЖ) в группе ОЗВИЧ. Ухудшение психологического комфорта («Психологическая сфера») у данных больных сопряжено с обострением влечения к алкоголю и ростом стигматизирующего отношения к ВИЧ-инфицированным (Link), а также с большей широтой регистрируемых психопатологических нарушений. Улучшение восприятия уровня независимости («Уровень независимости») у опиоидзависимых с ВИЧ-инфекцией связано с более молодым возрастом, а также с бóльшим количеством госпитализаций, позволяющим компенсировать проблемы, сопряженные с соматическим здоровьем. Субъективная удовлетворенность опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным статусом КЖ в субсфере «F1» ассоциирована с меньшими внутренним напряжением и подозрительностью, большим самоконтролем и нормативностью поведения (Q_4, L, Q_3, G, 16PF). Уверенность в себе и в своих силах, более спокойный характер реагирования в трудных ситуациях и «конкретное» практическое мышление (O, B, 16PF) в сочетании с совладающим поведением по типу «положительной переоценки» (WCQ) коррелирует с ростом жизненной активности и энергии (F2), нонконформизм в совокупности с показателями низкой личностной тревожности ($Q_{2,}$ O, 16PF) и «Дистанцирование» (WCQ) связаны с большей удовлетворенностью отдыхом и досугом (F21, WHOQOL-100).

Передозировки опиоидами снижают КЖ в «духовной сфере» обеих групп. Бóльшее количество передозировок за последний год и присутствие при передозировках коррелирует с ухудшением КЖ опиоидзависимых без ВИЧ в сферах «Социальные отношения» и «Окружающая среда».

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Многомерная оценка качества жизни (КЖ) и клинико-психологическая диагностика при сложной коморбидной патологии позволяют целостно оценивать состояние больного человека. Нарушения при опиоидной зависимости носят комплексный характер и затрагивают все стороны биопсихосоциального функционирования пациентов. ВИЧ-позитивный статус существенно снижает

адаптационно-компенсаторные возможности организма, утяжеляет состояние соматического, психического и социального здоровья наркозависимых, обусловливает формирование специфичных только для данной группы аддиктивных и психопатологических расстройств, а также индивидуально-психологических и поведенческих отклонений.

У пациентов с опиоидной зависимостью регистрируется низкое КЖ, при этом инфицирование ВИЧ в еще большей степени снижает удовлетворенность КЖ больных. С помощью корреляционного анализа выявлена многоуровневая структура общих и специфических биопсихосоциальных характеристик, связанных с качеством жизни опиоидзависимых с различным ВИЧ-статусом. Корреляты КЖ, характерные для опиоидзависимых обеих групп, как и факторы, ассоциированные с КЖ пациентов, инфицированных или неинфицированных ВИЧ, важно учитывать при проведении профилактических интервенций и лечебно-реабилитационных мероприятий.

Список литературы

1. *Беляева В. В., Покровский В. В., Кравченко А. В.* Консультирование при ВИЧ-инфекции: пособие для врачей различных специальностей. — М., 2003. — 77 с.
2. *Бойко Е. О.* Качество жизни и социальное функционирование больных наркологическими заболеваниями и шизотипическим расстройством: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 35 с.
3. *Булич Э. Г., Муравов И. В.* Здоровье человека: биологическая основа жизнедеятельности и двигательная активность в ее стимуляции. — К.: Олимпийская литература, 2003. — 424 с.
4. *Бурковский Г. В., Коцюбинский А. П., Левченко Е. В., Ломаченков А. С.* Использование опросника качества жизни (версия ВОЗ) в психиатрической практике: пособие для врачей и психологов. — СПб., 1998. — 53 с.
5. *Вассерман Л. И., Трифонова Е. А.* Дискуссионные вопросы методологии исследования качества жизни в медицине // Сибирский психологический журнал. — 2007. — № 26. — С. 112–119.
6. *Вассерман Л. И., Громов С. А., Михайлов В. А., Лынник С. Д., Флерова И. Л.* Концепция реабилитации и качество жизни: преемственность и различие в современных подходах: сб. научных трудов СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — СПб., 2001. — С. 103–114.
7. *Вассерман Л. И., Иовлев Б. В., Исаева Е. Р.* Методика для психологической диагностики способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями: пособие для врачей и мед. психологов. — СПб.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2009. — 37 с.
8. *Генкин Б. М.* Экономика и социология труда: учебник для вузов. — М.: НОРМА, 2001. — 464 с.
9. *Городнова М. Ю.* Качество жизни пациентов наркологического стационара с опиоидной наркоманией // Вестник Северо-Западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова. — 2014. — № 3. — С. 51–56.
10. *Евсина О. В.* Качество жизни в медицине — важный показатель состояния здоровья пациента (обзор литературы) // Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие. — 2013. — № 1. — С. 119–133.
11. *Игумнов С. А., Станько Э. П.* Показатели качества жизни на этапе становления ремиссии у ВИЧ-позитивных пациентов с опиоидной зависимостью, имеющих семейные проблемы: материалы междунар. научно-практ. конф. — Тула, 2015. — С. 294–304.

12. *Илюк Р. Д., Ильюшкина Е. В., Святенко В. С., Джалилова З. О., Громыко Д. И., Ерофеева Н. А., Берно-Беллекур И.В., Торбан М. Н., Киселев А. С., Незнанов Н. Г., Крупицкий Е. М.* Сравнительное исследование социально-психологических, поведенческих и клинических характеристик опиоидзависимых с ВИЧ-позитивным и ВИЧ-негативным статусами. Сообщение 2: Сравнительный анализ личностных характеристик, показателей агрессии и гнева, копинг-стратегий, смысложизненных ориентаций, стигматизации, качества жизни // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. — 2016. — № 4. — С. 25–41.
13. *Кабанов М. М., Бурковский Г. В.* Редукция стигматизации и дискриминации психически больных // Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2000. — № 1. — С. 3–8.
14. *Калинина Г. В.* «Качество жизни» как феномен социального развития // Вестник Чувашского университета. — 2006. — № 7. — С. 67–79.
15. *Капустина А. Н.* Многофакторная личностная методика Р. Кеттелла: учебно-методическое пособие. — СПб.: Речь, 2007. — 104 с.
16. *Киржанова В. В., Григорова Н. И., Киржанов В. Н., Сидорюк О. В.* Состояние и деятельность наркологической службы в Российской Федерации в 2017 году: аналитический обзор. — М.: НМИЦПН им. В. П. Сербского, 2019. — 196 с.
17. *Кошкина Е. А., Киржанова В. В., Вышинский К. В., Роудз Т., Платт Л.* Медико-социальные последствия инъекционного употребления наркотиков и возможные пути их предотвращения: сборник научных трудов. — М.: МГУ Макс-пресс, 2005. — С. 27–57.
18. Краткий опросник ВОЗ для оценки качества жизни (WHOQOL-BREF) // Всемирная организация здравоохранения. — [Электронный ресурс]. — http://www.who.int/substance_abuse/research_ tools/whoqolbref/ru/
19. *Леонтьев Д. А.* Тест смысложизненных ориентаций (СЖО). — 2-е изд. — М.: Смысл, 2000. — 18 с.
20. *Литвинцев С. В., Барков Д. А., Улюкин И. М.* Психологические показатели и качество жизни больных ВИЧ-инфекцией: материалы росс. научно-практ. конф. — СПб., 2006. — С. 40.
21. *Ненастьева А. Ю., Бойко Е. О., Гуревич Г. Л.* Качество жизни у больных с зависимостью от опиатов и перспективы использования его показателей в наркологической практике: результаты пилотного исследования // Вопросы наркологии. — 2006. — № 6. — С. 3–11.
22. *Новик А. А., Ионова Т. И., Кайнд П.* Концепция исследования качества жизни в медицине. — СПб.: Элби, 1999. — 140 с.
23. *Новик А. А., Ионова Т. И.* Руководство по исследованию качества жизни в медицине. — СПб.: ОЛМА Медиа Груп, 2007. — 315 с.
24. *Райгородский Д. Я.* Методика диагностики показателей и форм агрессии А. Басса и А. Дарки // Практическая психодиагностика: методики и тесты. — Самара: Бахрах, 2009. — С. 174–180.
25. *Рассказова Е. И.* Методы диагностики качества жизни в науках о человеке // Вестник Московского университета. — 2012. — № 3. — С. 95–107.
26. *Рехтина Н. В.* Смысложизненные ориентации личности на разных стадиях переживания кризисной ситуации, связанной с ВИЧ: материалы всеросс. научно-практ. конф. — Барнаул, 2009. — С. 379–381.
27. *Садальская Е. В., Ениколопов С. Н.* Психологические аспекты оценки качества жизни больных психосоматическими расстройствами. Психосоциальная реабилитация и КЖ // Сб. научных трудов СПб НИПНИ им. В. М. Бехтерева. — СПб., 2001. — Т. 137. — С. 321–334.
28. Справка: ВИЧ-инфекция в Российской Федерации в первом полугодии 2018 г. // Федеральный научно-методический центр по профилактике и борьбе со СПИДом ФБУН

Центрального НИИ эпидемиологии Роспотребнадзора [Электронный ресурс]. — http://helper-nov.ru/news.php?id=55.
29. *Станько Э. П., Игумнов С. А.* ВИЧ-позитивные пациенты с опийной зависимостью: медико-социальная характеристика // Российский психиатрический журнал. — 2014. — № 4. — С. 58–63.
30. *Тарабрина Н. В.* Практикум по психологии посттравматического стресса. — СПб.: Питер, 2001. — 272 с.
31. *Турсунов Р. А.* Влияние ВИЧ-инфекции на качество жизни людей, живущих с ВИЧ/СПИД // Вестник Авиценны. — 2013. — № 1. — С. 138–148.
32. *Филоненко Н. Г.* Научное обоснование основных направлений повышения качества жизни ВИЧ-инфицированных: автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 26 с.
33. *Amato L., Davoli M., Perucci C. A., Ferri M., Faggiano F., Mattick R. P.* An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research // Journal of Substance Abuse Treatment. — 2005. — Vol. 28. — N 4. — P. 321–329.
34. *Bajunirwe F., Tisch D. J., King C. H., Arts E.J, Debanne S. M., Sethi A. K.* Quality of life and social support among patients receiving antiretroviral therapy in Western Uganda // AIDS Care. — 2009. — Vol. 21, N3. — P. 271–279. — doi: 10.1080/09540120802241863.
35. *Bekele T., Rourke S.B, Tucker R., Greene S., Sobota M., Koornstra J., Monette L., Rueda S., Bacon J., Watson J., et al.* Direct and indirect effects of perceived social support on health-related quality of life in persons living with HIV/AIDS // AIDS Care. — 2013. — Vol. 25. — N 3. — P. 337–346. — doi: 10.1080/09540121.2012.701716.
36. *Briongos Figuero L. S., Bachiller Luque P., Palacios Martin T., Gonzalez Sagrado M., Eiros Bouza J.* M. Assessment of factors influencing health-related quality of life in HIV-infected patients // HIV Medicine. — 2011. — Vol. 12, N1. — P. 22–30. — doi: 10.1111/j.1468-1293.2010.00844.x.
37. *Buss A. H., Durkee A.* An inventory for assessing different kinds of hostility // J. of Consulting and Clinical Psychology. — 1957. — Vol. 21, N 4. — P. 343–349.
38. *Campsmith M. L., Nakashima1 A.K, Davidson A. J.* Self-reported health-related quality of life in persons with HIV infection: results from a multi-site interview project // Health and Quality of Life. — 2003. — Vol. 24, N 1. — P. 12.
39. *Castro A, Farmer P.* Understanding and addressing AIDS-related stigma: from anthropological theory to clinical practice in Haiti // Am. J. of Public Health. — 2005. — Vol. 95, N 1. — P. 53–59.
40. *Cattell R. B., Eber H. W., Tatsuoka M. M.* Handbook for the Sixteen Personality Factor Questionnaire (16PF). — Champaign, IL: IPAT., 1970. — P. 125–146.
41. *Charles B., Jeyaseelan L., Pandian A. K., Sam A. E., Thenmozhi M., Jayaseelan V.* Association between stigma, depression and quality of life of people living with HIV/AIDS (PLHA) in South India — a community based cross sectional study // BMC Public Health. — 2012. — Vol. 12. — P. 463. doi: 10.1186/1471–2458–12–463.
42. *Choi P., Kavasery R., Desai M. M., Govindasamy S., Kamarulzaman A., Altice F. L.* Prevalence and correlates of community re-entry challenges faced by HIV-infected male prisoners in Malaysia. // International Journal of STD & AIDS. — 2010. — Vol. 21, N 6. — P. 416–423. — doi: 10.1258/ijsa.2009.009180.
43. Committee for medicinal products for human use (CHMP). Reflection paper on the regulatory guidance for the use of health-related quality of life (HRQL) measures in the evaluation of medicinal products // European Medicines Agency. — URL: http://www.emea.europa.eu/pdfs/human/ewp/ 13939104en.pdf.
44. *Crumbaugh J. S.* Cross-validation of Purpose-in-Life test based on Frankl's concepts // J. of Individual Psychology. — 1968. — Vol. 24, N 1. — P. 74–81.

45. *Daeppen J.B., Krieg M. A., Burnand B., Yersin B.* MOS-SF-36 in evaluating health-related quality of life in alcohol-dependent patients // Am. J. Drug Alcohol Abuse. — 1998. — Vol. 24, N 4. — P. 685–694.
46. *Dal-Bo M.J., Manoel A. L., Filho A. O., Silva B. Q., Cardoso Y. S., Cortez J., Tramujas L., Silva R. M.* Depressive symptoms and associated factors among people living with HIV/AIDS // J. of the International Association of Providers of AIDS Care. — 2015. — Vol. 14, N 2. — P. 136–140. — doi: 10.1177/2325957413494829.
47. *Degenhardt L., Whiteford H. A., Ferrari A. J., Baxter A. J., Charlson F. J., Hall W. D., Flaxman A.* Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: Findings from the global burden of disease study 2010 // The Lancet. — 2013. — Vol. 382, N 9904. — P. 1564–1574. — doi: 10.1016/S0140–6736 (13) 61530–5.
48. *Desrosiers A., Blokhina E., Krupitsky E., Zvartau E, Schottenfelda R.,. Chawarski M.* Psychiatric symptoms, quality of life, and HIV status among people using opioids in Saint Petersburg, Russia // Drug and Alcohol Dependence. — 2017. — Vol. 1, N 172. — P. 60–65. — doi: 10.1016/j.drugalcdep.2016.12.007.
49. *Detmar S. B. Aaronson N. K., Wever L. D., Muller M., Schornagel J. H.* How are you feeling? Who wants to know? Patients› and oncologists› preferences for discussing health-related quality-of-life issues // Journal of Clinical Oncology. — 2000. — Vol. 18, N 18. — P. 3295–3301.
50. *Dietze P., Stoove M., Miller P., Kinner S., Bruno R., Alati R., Burns L.* The self-reported personal wellbeing of a sample ofAustralian injecting drug users // Addiction. — 2010. — Vol. 105, N 12. — P. 2141–2148. — doi: 10.1111/j.1360–0443.2010.03090.x.
51. *Elkinton J. R.* Medicine and the quality of life // Annals of Internal Medicine. — 1966. — Vol. 63, N 3. — P. 711–714.
52. *Fassino S., Daga G. A., Delsedime N., Rogna L., Boggio S.* Quality of life and personality disorders in heroin abusers // Drug and Alcohol Dependence. — 2004. — Vol. 76, N 1. — P. 73–80.
53. *Ferro E., Wickersham J., Marcus R., Kamarulzaman A., Altice F.* Lack of prescription of antiretroviral therapy to vulnerable population by Malaysian physicians // Infectious Diseases Society of America Meeting. — San Francisco CA: Infectious Diseases Society of America, 2013. — 153 p.
54. *Fisher J. A., Conrad S., Clavarino A. M., Kemp R., Najman J. M.* Quality of life of people who inject drugs: characteristics and comparisons with other populationsamples // Quality of Life Research. — 2013. — Vol. 22, N 8. — P. 2113–2121. — doi: 10.1007/s11136–013–0350–8.
55. *Foster J. H., Powell J. E., Marshall E. J., PetersT.J.* Quality of life in alcohol-dependent subjects — a review // Quality of Life Research. — 1999. — Vol. 8, N 3. — P. 255–261.
56. *Galbraith J. K.* The Affluent Society. — New York: Houghton Mifflin Company, 1998. — 288 p.
57. *Galvan F. H., Davis E. M., Banks D., Bing E. G.* HIV stigma and social support among African Americans // AIDS Patient Care STDS. — 2008. — Vol. 22, N 5. — P. 423–436. — doi: 10.1089/apc.2007.0169.
58. *Guyatt G. H., Feeny D. H., Patrick D. L.* Measuring health-related quality of life // Annals of Internal Medicine. — 1993. — Vol. 118, N 8. — P. 622–629.
59. *Jenkinson C., Coulter A., Wright L.* Short form 36 (SF-36) health survey questionnaire: normative data for adults of working age // British Medical J. — 1993. — Vol. 306. — N 6890. — P. 1437–1440. — doi: 10.1136 / bmj.306.6890.1437.
60. *Jin H., Hampton Atkinson J., Yu X., Heaton R. K., Shi C., Marcotte T. P., Young C., Sadek J., Wu Z., Grant I.* HNRC China collaboration group Depression and suicidality in HIV/AIDS in China // J. of Affective Disorders. — 2006. — Vol. 94. — N 1–3. — P. 269–275.
61. *Johnson M., Samarina A., Xi H., Valdez RamalhoMadruga J., Hocqueloux L., Loutfy M., Fournelle M., Norton M., Van Wyk J., Zachry W. et al.* Barriers to access to care reported by

women living with HIV across 27 countries // AIDS Care. — 2015. — Vol. 27. — N 10. — P. 1220–1230. — doi: 10.1080/09540121.
62. *Kaplan R. M., Bush J. W.* Health-related quality of life measurement for evaluation research and policy analysis // Health Psychology. — 1982. — Vol. 1. — N 1. — P. 61–80.
63. *Karnofsky D. A., Burchenal J. H.* The clinical evaluation of chemotherapeutic agents in cancer // Evaluation of chemotherapeutic agents. — New York: Columbia University Press Website, 1947. — 196 p.
64. *Kohli R. M., Sane S., Kumar K., Paranjape R. S., Mehendale S. M.* Modification of medical outcome study (MOS) instrument for quality of life assessment & itsvalidation in HIV infected individuals in India // Indian Journal of Medical Research. — 2005. — Vol. 122. — N 4. — P. 297–304. — doi: 10.1177/1545109712445924.
65. *Kraemer K. L., Maisto S. A., Conigliaro J., McNeil M., Gordon A. J., Kelley M. E.* Decreased alcohol consumption in outpatient drinkers is associated with improved quality of life and fewer alcohol-related consequences // J. of General Internal Medicine. — 2002. — Vol. 17, N 5. — P. 382–386.
66. *Lahmek P., Berlin I., Michel L.* Determinants of improvement in quality of life of alcohol-dependent patients during an inpatient withdrawal programme // International J. of Medical Sciences. — 2009. — Vol. 6, N 4. — P. 160–167.
67. *Lazarus R. S., Folkman S.* Manual for Ways of Coping Questionnaire. — Palo Alto: Consulting Psychologists Press, 1988. — 33 p.
68. *Lee R., Kochman A., Sikkema K.* Internalized stigma among people living with HIV-AIDS // AIDS and Behavior. — 2002. — Vol. 6, N 4. — P. 309–319.
69. *Lee T. S.H., Shiu C. S., Tuan Y. C., Wu W. H., Huang C. W.* Quality of Life among Injection Drug Users Living with or without HIV/AIDS in Taiwan: A Case Control Group Design // Journal of AIDS & Clinical Research. — 2013. — Vol. 4, N3. — P. 122–129. — doi:10.4172/2155-6113.1000199.
70. *Leserman J., Jackson E. D., Petitto J. M., Golden R. N., Silva S. G., Perkins D. O., Cai J., Folds J. D., Evans D. L.* Progression to AIDS: the effects of have sex with men / AIDS Education and Prevention. — 2003. — Vol. 15. — P. 81–92.
71. *Link B. G., Struening E. L., Rahay M., Phelan J. C., Nuttbrock L.* On Stigma and Its consequences: evidence from a longitudinal Study of MEN With Dual Diagnoses of Menytal Illness and Substance Abuse // J. of Health and Social Behavior. — 1997. — Vol. 38. — P. 177–190.
72. *Longabaugh R., Mattson M. E., Connors G. J., Cooney N. L.* Quality of life as an outcome variable in alcoholism treatment research // J. of Studies on Alcohol and Drugs. — 1994. — N 12. — P. 119–129.
73. *Manning V., Gomez B., Guo S.* An exploration of quality of life and its predictors in patients with addictive disorders: gambling, alcohol and drugs // International J. of Mental Health and Addiction. — 2012. — Vol. 10, N 4. — P. 551–562.
74. *Mathews W. C., McCutchan J.A., Asch S. Turner B. J., Gifford A. L., Kuromiya K., Brown J, Shapiro M. F., Bozzette S. A.* National estimates of HIV-related symptom prevalence from the HIV Cost and Services Utilization Study // Medical Care. — 2000. — Vol. 38, N 7. — P. 750–762.
75. *Staquet M. J., Hays R. D., Fayers P. M.* Quality of life assessment in clinical trials: methods and practice. — Oxford: Oxford University Press, 1998. — 360 p.
76. *Millson P. E., Challacombe L., Villeneuve P. J., Fischer B., Strike C. J., Myers T., Shore R., Hopkins S., Raftis S., Pearson M.* Self-perceived health among Canadian opiate users: a comparison to the general population and to other chronic disease populations // Canadian Journal of Public Health. — 2004. — Vol. 95, N 2. — P. 99–103.
77. *Morandi dos Santos E. C., Franca I., Junior I. I., Lopes F.* Quality of life of people living with HIV/AIDS in Sao Paulo, Brazil // Revista de Saude Publica. — 2007. — Vol. 41, N 2. — P. 64–71.

78. *Murphy B., Herrman H., Hawthorne G., Pinzone T., Evert H.* Australian WHOQoL instruments: User's manual and interpretation guide. Australian WHOQoL Field Study Centre. — Melbourne, Australia, 2000. — 89 p.
79. *Ong L. M.., de Haes J. C., Hoos A. M., Lammes F. B.* Doctor–patient communication: A review of the literature // Social Science & Medicine. — 1995. — Vol. 40, N 7. — P. 903–918.
80. *Pani P. P., Vacca R., Trogu E., Amato L., Davoli M.* Pharmacological treatment for depression during opioid agonist treatment for opioid dependence // Cochrane Database of Systematic Reviews. — 2010. — N 9. — P. 1–6. — doi: 10.1002/14651858.CD008373.pub2.
81. *Pechansky F., Kessler F., Von Diemen L., Inciardi J. A., Surratt H.* Substance use, risk situations, and HIV seroprevalence among individuals seeking free HIV testing in Porto Alegre, Brazil // Revista Panamericana de Salud Publica. — 2005. — Vol. 18, N 4–5. — P. 249–255.
82. *Pigou A. C.* The Economics of Welfare. — London: Macmillan Publishers Ltd, 1920. — 976 p.
83. *Polak K.* The evaluation of the quality of life among professional soldiers with diagnosed alcohol addiction syndrome // Psychiatria polska. — 2001. — Vol. 35, N 6. — P. 1057–1070.
84. *Rabkin J. G., Johnson J., Lin S. H., Lipsitz J. D., Remien R. H., Williams J. B., Gorman J. M.* Psychopathology in male and female HIV-positive and negative injecting drug users: longitudinal course over 3 years // AIDS. —1997. — Vol. 15. — P. 507–615.
85. *Shrestha R., Weikum D., Copenhaver M., Frederick L.* The Influence of Neurocognitive Impairment, Depression, and Alcohol Use Disorders on Health-Related Quality of Life among Incarcerated, HIV–Infected, Opioid Dependent Malaysian Men: A Moderated Mediation Analysis // Altice AIDS Behav. — 2017. — Vol. 21, N 4. — P. 1070–1081. — doi: 10.1007/s10461-016-1526-3.
86. *Small W., Wood E., Betteridge G., Montaner J., Kerr T.* The impact of incarceration upon adherence to HIV treatment among HIVpositive injection drug users: a qualitative study // AIDS Care. — 2009. — Vol. 21, N 6. — P. 708–714. — doi: 10.1080/09540120802511869.
87. *Smith R., Rossetto K., Peterson B.* L. A meta-analysis of disclosure of one's HIV-positive status, stigma and social support // AIDS Care. — 2008. — Vol. 20, N 10. — P. 1266–1275. — doi: 10.1080/09540120801926977.
88. *Spilker B.* Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. — Philadelphia: Lippincott-Raven, 1996. — 1259 p.
89. Stigma, Discrimination and Living with HIV/AIDS: A Cross-Cultural Perspective / P. Liamputtong (ed.). — Netherlands: Publisher Springer, 2013. — 415 p.
90. *Strada L., Schmidt C. S., Rosenkranz M., Verthein U, Scherbaum N., Reimer J., Schulte B.* Factors associated with health-related quality of life in a large national sample of patients receiving opioid substitution treatment in Germany: A cross-sectional study // Subst. Abuse Treat. Prev. Policy. — 2019. — Vol. 14. — P. 2. — doi: 10.1186/s13011-018-0187-9.
91. *Talukdar A., Ghosal M. K., Sanyal D., Talukdar P. S., Guha P., Guha S. K., Basu S.* Determinants of Quality of Life in HIV–Infected Patients Receiving Highly Active Antiretroviral Treatment at a Medical College ART Center in Kolkata, India // Journal of the International Association of Providers of AIDS Care. — 2013. — Vol. 12, N 4. — P. 284–290. doi: 10.1177/1545109712445924.
92. *Tate D., Paul R. H., Flanigan T. P., Tashima K., Nash J., Adair C., Boland R., Cohen R. A.* The impact of apathy and depression on quality of life in patients infected with HIV // AIDS Patient Care STDS. — 2003. — Vol. 17, N3. — P. 115–120.
93. *Te Vaarwerk M. J., Gaal E. A.* Psychological distress and quality of life in drug-using and non-drug-using HIV-infected women // European Journal of Public Health. — 2001. — Vol. 11, N 1. — P. 109–115.
94. *The WHOQOL Group* Development of the WHOQOL: rationale and current status // International J. of Mental Health. — 1994. — Vol. 23, N 3. — P. 24–56.
95. *The WHOOL group* Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment // Psychological Medicine. — 1998. — Vol. 3. — P. 551–558.

96. United Nations Office on Drugs and Crime (UNODC). Executive summary conclusions and policy implications, 2017. — 36 p.
97. *Ware J. E., Kosinski M.* Interpreting SF-36 summary health measures: a response // Quality of Life Research. — 2001. — Vol. 10, N 5. — P. 405–413.
98. *Westergaard R. P., Spaulding A. C., Flanigan T. P.* HIV among persons incarcerated in the US: a review of evolving concepts in testing, treatment and linkage to community care // Current Opinion in Infectious Diseases. — 2013. — Vol. 26, N1. — P. 10–16. — doi: 10.1097/QCO.0b013e32835c1dd0.
99. *Winklbaur B., Jagsch R., Ebner N., Thau K., Fischer G.* Quality of life in patients receiving opioid maintenance therapy. A comparative study of slow-release morphine versus methadone treatment // European Addiction Research. — 2008. — Vol. 14, N 2. — P. 99–105. — doi: 10.1159/000113724.
100. *Wood-Dauphinee S.* Assessing quality of life in clinical research: from where have we come and where are we going? // J. of Clinical Epidemiology. — 1999. — Vol. 52, N 4. — P. 355–363.
101. *Yen C. F., Tsai J. J., Lu P. L., Chen Y. H., Chen T. C., Chen P. P., Chen T. P.* Quality of life and its correlates in HIV/AIDS male outpatients receiving highly active antiretroviral therapy in Taiwan // Psychiatry and Clinical Neurosciences. — 2004. — Vol. 58, N 5. — P. 501–506.

Список сокращений

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

КЖ — качество жизни

ОЗ — опиоидная зависимость

ОЗВИЧ — опиоидная зависимость и ВИЧ-инфицирование

ПАВ — психоактивное вещество

ПИН — потребители инъекционных наркотиков

ЭТИКО-ПРАВОВЫЕ ОСНОВЫ ОКАЗАНИЯ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ С ПРИМЕНЕНИЕМ ТЕЛЕМЕДИЦИНСКИХ ТЕХНОЛОГИЙ В ПСИХИАТРИИ И НАРКОЛОГИИ

В. С. Скрипов, А. А. Шведова, Н. В. Семенова, С. В. Ляшковская, П. Д. Чернов, В. В. Фрейзе

ВВЕДЕНИЕ

Нельзя отрицать тот факт, что технологии повсеместно присутствуют в современном обществе и проникают во многие аспекты повседневной жизни. Медицина не является исключением. Наблюдается рост применения технологий в медицинской практике, в том числе и в области психиатрии. Внедрение телемедицинских технологий дает возможность расширения доступа к специализированной помощи для пациентов, в том числе за счет преодоления географических барьеров, и повышает эффективность системы здравоохранения в целом.

Согласно определению, данному в Федеральном законе «Об основах охраны здоровья граждан» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ: «Телемедицинские технологии представляют собой информационные технологии, обеспечивающие дистанционное взаимодействие медицинских работников между собой, с пациентами и (или) их законными представителями, идентификацию и аутентификацию указанных лиц, документирование совершаемых ими действий при проведении консилиумов, консультаций, дистанционного медицинского наблюдения за состоянием здоровья пациента».

Кроме того, телемедицинские технологии служат инструментом обучения медицинских работников. Слушатели из различных регионов, используя телекоммуникационное оборудование, могут принимать участие в семинарах, конференциях, лекциях, совещаниях и других научных и обучающих мероприятиях. Таким образом, медицинские работники имеют реальную возможность получать непрерывное профессиональное образование без отрыва от места работы [Красильников И. А. и др., 2004].

К неоспоримым преимуществам телемедицины можно отнести значительное повышение доступности медицинской помощи, экономическую эффективность и повышение качества медицинской помощи.

История телемедицины в России и в мире

Определить точный момент зарождения телемедицины достаточно сложно, однако развитие этого направления медицины можно соотнести с техническим прогрессом и постепенным появлением новых средств связи — от телеграфа до интернета. Большинство источников относят момент появления телемедицины к началу XX века. В тот период удаленные консультации проводились посредством

телефонной связи и телеграфа, с помощью которого дистанционно записывали электрокардиограмму [Владзимирский А. В., 2015].

Серьезный скачок в развитии телемедицины произошел во второй половине XX века. Данное обстоятельство связано со стремительным внедрением информационных технологий, появлением телевидения, спутниковой связи и видеосвязи, улучшением биотелеметрических инструментов. Наиболее бурное развитие телемедицинской сети наблюдалось в Северной Америке и Европе. Практичность и функциональность новых технологий в медицине была оценена широким кругом специалистов, в том числе и психиатрами, что положило начало телепсихиатрии. Так, в 1959 году в США состоялась первая телемедицинская консультация пациента врачом-психиатром, а в 1964 году в штате Небраска начал работу проект между Институтом психиатрии и городской больницей города Норфлок. В рамках данного проекта в формате закрытой телевизионной трансляции проводилось лечение тяжелого психиатрического больного.

В 70–80-х годах XX века возросла потребность в улучшении качества медицинского обслуживания рабочих нефтяных платформ в Северном море, а также экспедиций в Антарктиде, что поспособствовало развитию телемедицины в ряде европейских стран. К середине 1980-х годов внедрение телемедицинских технологий в систему здравоохранения стало приоритетным для отдельных европейских государств, в связи с чем были разработаны государственные программы развития данного направления. С начала 1990-х годов были приняты Объединенные программы стран Европейского союза по применению телеметрии, в рамках которых разработаны и приняты стандарты в сфере телемедицины, определены области ее применения, создано единое правовое поле стран Евросоюза в сфере телемедицины. В это же время в США был запущен проект между госпиталем штата Массачусетс, исследовательскими центрами Франции и больницами Саудовской Аравии по созданию международной системы радиологии, благодаря которому удаленную медицинскую помощь получали свыше шестисот пациентов в год.

В период окончания1990-х и начала 2000-х годов в мире было запущено большое число проектов по развитию телемедицины. В их числе были проекты HECTOR (Греция, Голландия, Дания, Португалия, Англия, Бельгия) — программа для улучшения качества скорой помощи, консультаций с врачами стационаров и решения вопросов госпитализации; MERMAID (Греция, Италия, Англия, Бельгия, Германия) для обеспечения скорой помощью труднодоступных районов; RECOVER — программа Европейского Красного Креста для управления медицинскими ресурсами при ликвидации последствий катастроф; EMDIS (European Marrow Donor Information System) — Европейская система информации о донорах костного мозга; TESUS — программа по объединению ведущих клиник Европы в сеть для демонстрации хирургических операций в режиме реального времени с возможностью консультирования и обсуждения и многие другие. Помимо этого, странами Северной Европы и Австралии создана сеть для лечения больных на дому или в небольших больницах под руководством врачей крупных специа-

лизированных клиник. Ряд проектов ориентирован на вопросы дистанционного обучения, повышения квалификации и получение справочной информации. Так, странами большой семерки создана мультимедийная база данных в области кардиологии FACT с удаленным доступом из всех точек Европы и образовательный проект для повышения квалификации медицинских сестер NIGHTIN GALE, ориентированный на использование возможностей мультимедийных технологий [Казаков В. Н. и др., 2002].

В целом, телемедицинские технологии успешно применяются в мировой практике такими областями медицины как кардиология, педиатрия, неонатология, хирургия, психиатрия, радиология, онкология. Благодаря этому большое число пациентов, находящихся в труднодоступных, удаленных территориях, получают качественную медицинскую помощь.

В России развитие телемедицины началось относительно недавно. Первые серьезные шаги на пути становления данной отрасли были сделаны в 1960-х годах с началом освоения космоса, когда возникла необходимость мониторинга состояния космонавтов. Во время полетов велась телеметрическая регистрация ЭКГ и пневмограммы, а также основных физиологических и биохимических параметров с помощью специально разработанной аппаратуры. Чуть позже началось развитие телемедицинской системы для взаимодействия медицинских организаций и передачи медицинских данных. Институтом хирургии им А. М. Вишневского РАМН проводились первые клинические испытания по удаленной диагностике врожденных пороков сердца с применением ЭВМ УРАЛ-2 посредством телеграфной связи. В проекте принимали участие медицинские организации Владивостока, Хабаровска и Ярославля. Помимо этого, использовались системы «Волна» и «Салют» для срочных консультаций в кардиологии. Данные системы позволяли передавать электрокардиограмму по телефонным линиям [Казаков В. Н. и др., 2002].

Первый масштабный проект с применением телемедицинских технологий был осуществлен советско-американской рабочей группой и носил название «Телемедицинские мосты». Благодаря данному проекту было проведено свыше трехсот клинических консультаций пострадавшим от землетрясения в Армении в 1988 году и взрыва газопровода в Уфе в 1989 году. Между зонами бедствия, московскими клиниками и четырьмя ведущими медицинскими центрам США была организована аудио-, видео- и факсимильная связь.

В конце 1990-х годов в Российской Федерации началось формирование телемедицинских центров в федеральных медицинских организациях и региональных стационарах. Первые консультации с использованием видеосвязи проведены в 1995 году в Российской Военно-Медицинской академии им С. М. Кирова. Также на этот промежуток времени пришлось создание ряда успешных проектов. В 1993 году запущен проект «Архангельск–Тромсе», где между архангельской областной больницей и норвежским медицинским институтом осуществлялась передача рентгеновских снимков, изображений УЗИ, гистологических срезов. В 1997 году стартовал проект «Москва–регионы России», который объединил ряд

ведущих федеральных научно-исследовательских центров, региональных медицинских организаций и вузов посредством цифровых каналов связи. Проектом были предусмотрены телеконсультации пациентов с целью выявления необходимости обследования и лечения в ведущих центрах Москвы, а также консультирование по возвращении в регионы, экстренные консультации и обучение специалистов. В 1999 году в Москве была создана корпоративная телемедицинская сеть, которая объединила 32 медицинские организации [Леванов В. М. и др., 2013].

В 2000-х началось активное развитие телемедицинских сетей в регионах: в ряде областей Российской Федерации были созданы территориальные коммуникационные сети, в систему дистанционного взаимодействия были вовлечены центральные районные больницы, что увеличило доступность медицинской помощи для жителей удаленных территорий. Также была создана телемедицинская сеть Министерства путей сообщения на базе Центральной клинической больницы. Данная сеть объединила Дорожные больницы в разных городах России и дала доступ специалистам из регионов к видеотрансляциям хирургических операций и проведению телеконсультаций по ряду узких направлений. В это же время начал работу центр «Медицина катастроф», специалисты которого посредством удаленной связи оказывали помощь в лечении пациентов полевого педиатрического госпиталя в Чеченской Республике. С 2006 года началось развитие региональных телемедицинских сетей, объединяющих медицинские организации по федеральным округам. Кроме того, началось внедрение системы передвижных телемедицинских пунктов.

На сегодняшний день в Российской Федерации функционирует общедоступная телемедицинская сеть, а телемедицина является одним из приоритетных направлений в здравоохранении. Происходит постоянное, непрерывное совершенствование данной системы, внедряются новейшие технологии, благодаря чему возможности дистанционного консультирования, диагностики, образовательных программ для специалистов постепенно расширяются.

Телепсихиатрия — перспективное направление телемедицины

Телепсихиатрия — специфическое, узкое направление телемедицины, которое получает все большее развитие в связи с широкой распространенностью психических заболеваний среди населения, непосредственным влиянием таких заболеваний на социальную и профессиональную жизнь больных, длительное лечение, наблюдение и реабилитацию.

Благодаря возможности оказания психиатрической помощи удаленно решается ряд проблем современной медицины. Врачи первичного звена могут дистанционно проводить совместные осмотры с врачом-психиатром и обследовать состояние психического здоровья пациентов с помощью видеосвязи. Пациенты с психическими расстройствами, находящиеся в стационарах общего профиля, а также в местах заключения, получают необходимую помощь посредством использования телемедицинских технологий. Кроме того, новые технологии спо-

собствуют улучшению преемственности в вопросах лечения пациентов между медицинскими организациями.

Среди направлений телепсихиатрии в мировой практике можно выделить не только непосредственное консультирование пациентов с психиатрическими заболеваниями, но и экстренные психологические консультации, индивидуальную и групповую психотерапию, проводимую удаленно, консультирование особых групп населения (родители детей, страдающих психическими заболеваниями; лица, осуществляющие уход за психиатрическими пациентами; пережившие травматические события лица; пациенты с аддиктивными патологиями и др.). Вместе с этим понятие телепсихиатрии включает в себя образовательные мероприятия и программы для специалистов.

Этико-правовые аспекты оказания консультаций с применением телемедицинских технологий

Становление нормативно-правовой базы по вопросам телемедицины в нашей стране началось сравнительно недавно. Концепция развития телемедицинских технологий в Российской Федерации, утвержденная приказом Минздрава РФ и РАМН от 27.08.2001 г. № 344/76, стала первым документом в этой области. Концепция затрагивала вопросы использования и развития телемедицинских технологий, определяла принципы функционирования телемедицинских центров и нормативно-правовые аспекты. Одной из задач развития направления ставилось повышение эффективности управления системой здравоохранения, улучшение взаимодействия между медицинскими организациями различных уровней, а также взаимодействия медицинской и спасательной служб, в том числе в условиях чрезвычайных ситуаций.

В Федеральный закон от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» 29.07.2017 г. была введена статья 36.2 «Особенности медицинской помощи, оказываемой с применением телемедицинских технологий». Согласно данной статье медицинская помощь с применением телемедицинских технологий организуется и оказывается в порядке, установленном уполномоченным федеральным органом исполнительной власти, а также в соответствии с порядками оказания медицинской помощи и с учетом стандартов медицинской помощи. Также в статье обозначены цели проведения телеконсультаций, среди которых выделены профилактика, сбор данных анамнеза пациента, оценка лечебно-диагностических мероприятий, наблюдение за состоянием здоровья пациента и принятие решения о необходимости проведения очного приема. Помимо этого, в статье 36.2 обозначены вопросы сохранности персональных данных и соблюдения врачебной тайны, использования единой системы идентификации и аутентификации участников дистанционного взаимодействия и документирования информации об оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий с использованием усиленной квалифицированной электронной подписи медицинского работника.

Спустя некоторое время был издан Приказ Минздрава России от 30.11.2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий», который на сегодняшний день является ключевым документом, регламентирующим работу телемедицинских центров. Данный Порядок определяет правила применения телемедицинских технологий медицинскими организациями государственной, муниципальной и частной систем здравоохранения, как при дистанционном взаимодействии медицинских работников между собой, так и при взаимодействии медицинских работников с пациентами и (или) их законными представителями. Также Приказ № 965н описывает виды, формы, условия, сроки, порядки организации и оказания такой медицинской помощи, определяет особенности дистанционного наблюдения пациента врачом и регулирует вопросы документирования и хранения информации, полученной в ходе консультаций.

Помимо этого, было издано Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2017 г. № 1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения», в котором обозначен федеральный проект по развитию сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрению инновационных медицинских технологий, предполагающий, в том числе, и развитие отрасли телемедицины [Леванов В. М. и др., 2017].

Наконец, некоторые положения касательно финансового регулирования при оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий отражены в Федеральном законе от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации». Ст. 50, п. 3 «Программы и мероприятия по модернизации здравоохранения» данного закона определяет распределение предусмотренных в бюджете Федерального фонда средств на финансовое обеспечение региональных программ модернизации здравоохранения субъектов Российской Федерации, среди которых обозначено и внедрение телемедицинских систем.

Организация процесса проведения телемедицинских консультаций в психиатрии

Телемедицинские технологии в здравоохранении могут применяться при оказании всех видов медицинской помощи, а именно: первичной медико-санитарной помощи, специализированной (в том числе высокотехнологичной) помощи, скорой помощи (включая специализированную) и паллиативной помощи. Телемедицинские консультации в психиатрии и наркологии относятся к специализированным видам медицинской помощи.

Условия оказания помощи с применением телемедицинских технологий определяются фактическим местонахождением пациента. Консультации в зависимости от состояния пациента могут оказываться экстренно, неотложно или планово. По профилю «психиатрия» и «психиатрия-наркология» проводятся телеконсультации в плановой форме как в режиме реального времени с использованием

видеоконференцсвязи, так и в режиме отложенных консультаций путем документооборота.

На сегодняшний день в России существует два Национальных медицинских исследовательских центра (далее НМИЦ), оказывающих помощь по профилю «психиатрия» и «психиатрия-наркология» региональным профильным медицинским организациям 3-го уровня (так называемым «головным» или «якорным» организациям). В ряде субъектов имеются местные телемедицинские сети, объединяющие подразделения психиатрической и наркологической службы 1-го и 2-го уровней с медицинской организацией 3-го уровня. Таким образом, в системе оказания помощи с применением телемедицинских технологий присутствует иерархичная структура.

Все телемедицинские консультации проводятся через федеральную телемедицинскую информационную систему Минздрава России, которая имеет двухуровневую структуру и состоит из федерального и регионального сегментов. В состав федерального сегмента входят Федеральный координационно-технический центр (ФКТЦ) на базе ФГБУ Всероссийский центр медицины катастроф «Защита» Минздрава России (ФГБУ ВЦМК «Защита») и телемедицинские центры НМИЦ (Федеральные телемедицинские консультативные центры); в состав регионального сегмента — медицинские организации 3-го уровня субъектов Российской Федерации.

Техническое оснащение медицинских организаций, подключаемых к телемедицинской системе, должно соответствовать ряду требований. Так, для организации сеансов видеоконференцсвязи необходимо использование технических решений на базе стандартов H.323 и протоколов передачи данных SIP. Базы данных информации, с помощью которых осуществляется обработка персональных данных, должны находиться на территории Российской Федерации. В телемедицинском центре необходимо оборудовать автоматизированные рабочие места для медицинских работников, установить систему видеоконференцсвязи высокой четкости с документ-камерой и систему видеоконференцсвязи коллективного пользования. Оборудование телемедицинского центра должно быть оснащено сертифицированными средствами защиты каналов связи и защиты от несанкционированного доступа. Все автоматизированные рабочие места центра должны быть обеспечены доступом к данным запросов на проведение телеконсультаций по защищенным каналам связи с использованием веб-браузеров. Средства защиты информации устанавливаются в соответствии с п. 11 приложения к Постановлению Правительства Российской Федерации от 1 ноября 2012 г. № 1119 «Об утверждении требований к защите персональных данных при их обработке в информационных системах персональных данных» [Гончаров С. Ф. и др., 2016].

Документы, необходимые для проведения консультации

Показания для направления пациента на телемедицинскую консультацию определяют лечащий врач либо врачебная комиссия медицинской организации,

обратившейся за консультацией. Для проведения телеконсультации направляющая организация должна оформить пакет документов.

В соответствии со ст. 20 Федерального закона от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» необходимым условием любого медицинского вмешательства, в том числе и посредством телемедицинских технологий, является информированное добровольное согласие пациента или его законного представителя. Лечащий врач в доступной форме должен проинформировать пациента о необходимости телеконсультации, ее пользе и рисках, целях и возможных результатах.

Помимо этого, в соответствии со ст. 9 и 10 Федерального закона от 27.07.2006 г. «О персональных данных» № 152-ФЗ обязательным является получение согласия пациента на обработку персональных данных. В согласии указаны случаи, при которых персональные данные могут быть использованы, а также сроки хранения данных. Вышеуказанные согласия оформляются в письменной форме и хранятся в первичной медицинской документации [Леванов В. М., 2017].

Поскольку согласие пациента на проведение телеконсультации должно быть осознанным и добровольным, необходимо предоставлять информацию в доступной для понимания форме, на русском языке или, по требованию пациента, на его родном языке. Предоставляемая информация должна быть хорошо документирована, ясно изложена, должна доноситься без давления, обмана и подкупа, не должна содержать запугивающей информации и сведений финансового или другого характера стимулирования, которые будут побуждать пациента к принятию неадекватного решения.

Особое внимание уделяется информированному согласию и процедуре его получения в тех случаях, когда медицинское вмешательство осуществляется в отношении уязвимых лиц. К категории уязвимых контингентов относятся: несовершеннолетние, лица с психическими и ментальными расстройствами, с нарушениями органов чувств, беременные и кормящие женщины, пожилые люди, студенты, военнослужащие, представители этнических меньшинств, мигранты, а также отдельные лица и сообщества людей, находящиеся в различных условиях финансовой, административной, национальной, религиозной, расовой и другой зависимости.

При проведении телемедицинских консультаций больных с психическими расстройствами должно обеспечиваться соблюдение специальных процедур получения информированного согласия, учитывающих факторы возрастной, интеллектуальной, ментальной или социальной недостаточности пациента.

Некоторыми авторами оспаривается правомерность получения согласия у лиц, страдающих тяжелыми психическими расстройствами (такими как шизофрения, тяжелая депрессия), поскольку эти расстройства значительно сказываются на когнитивных функциях. Однако, по данным исследований последних лет, при изменении формы предъявления информации, необходимой для принятия решения (например, многократное ее повторение, предоставление большего количества времени на обдумывание), процент ее усвоения достоверно не отлича-

ется от такового у здоровых людей [Nishimura A. et al., 2013]. Лишь в очень тяжелых случаях (состояния измененного сознания, острые психозы с выраженной растерянностью или крайней загруженностью психотическими переживаниями, состояния глубокого слабоумия) отношение больного к факту оказания психиатрической помощи или к конкретному медицинскому вмешательству установить практически невозможно, поэтому получение согласия в таких случаях следует считать неправомерным.

Также необходимо предоставить направление на телемедицинскую консультацию, которое содержит название и адрес направляющей организации, ФИО, возраст и пол пациента, диагноз при направлении, цель консультации и координаты лечащего врача. Лечащий врач должен предоставить медицинские сведения, включая выписку на актуальную дату, подробный анамнез жизни и заболевания, результаты исследований. Кроме того, для оформления карты пациента необходимо направить сканированные копии паспорта, полиса и СНИЛСа пациента, а в случаях консультирования детей к документам прикладывается свидетельство о рождении и паспорт одного из родителей (усыновителей, опекунов, попечителей).

Оператор регионального телеконсультационного пункта оформляет запрос на проведение телемедицинской консультации через федеральную телемедицинскую информационную систему Минздрава России (далее ФТМС). Прием и обработку поступивших запросов осуществляет оператор телемедицинского центра. На этом этапе проверяется наличие всех необходимых документов, данные вносятся в журнал регистрации с указанием номера запроса, времени его получения, ФИО и номера пациента, присвоенного ему в ФТМС. Далее оператор передает запрос профильному врачу-консультанту, который изучает медицинскую документацию и при необходимости запрашивает видеоконференцсвязь с направившим врачом. В видеоконсультации также может принимать участие пациент или его законный представитель. В отдельных случаях по инициативе врача-консультанта может быть созван консилиум.

По итогам консультации оформляется заключение. Сроки подготовки заключения в случае консультации с применением видеоконференцсвязи составляют 3 рабочих дня, а в случае консультации по медицинским сведениям — до 7 рабочих дней. Однако в некоторых ситуациях сроки подготовки заключения могут увеличиваться до 14 рабочих дней — это максимальный срок, который определен для оказания специализированной медицинской помощи. В своем заключении врач-консультант может дать рекомендации касательно дополнительного обследования, в том числе осмотра пациента узкими специалистами, изменения схемы медикаментозного лечения, проведения психотерапии, необходимости госпитализации пациента в медицинскую организацию более высокого уровня. Кроме того, может быть рекомендована повторная телеконсультация, когда требуется уточнить медицинские сведения, получить результаты исследований для назначения лечения и контролировать состояние пациента в динамике. Заключение оформляется на фирменном бланке, содержит подпись и личную печать

врача-консультанта, а также печать медицинской организации. Оригинал заключения подкрепляется в амбулаторную карту пациента и хранится в НМИЦ. Запрашивающей организации направляется сканированная копия протокола консультации, подписанная средствами усиленной квалифицированной электронной подписи через ФТМС. Консультация считается завершенной после получения запросившей организацией медицинского заключения или протокола консилиума врачей. Консультант несет ответственность в пределах данного им заключения, а вопрос об изменении лечения по рекомендациям решает лечащий врач (рис. 1).

Вся документация, полученная в результате телеконсультаций, включая данные медицинских сведений, заключение, аудио- и видеозаписи консультаций, подлежит хранению в течение сроков, предусмотренных для хранения первичной медицинской документации. Сопутствующие материалы хранятся 1 год. Кроме того, данные пациента вносятся в электронную медицинскую карту медицинской информационной системы консультирующей организации. При необходимости документы (копии документов) и выписки предоставляются пациентам в установленном законодательством Российской Федерации порядке.

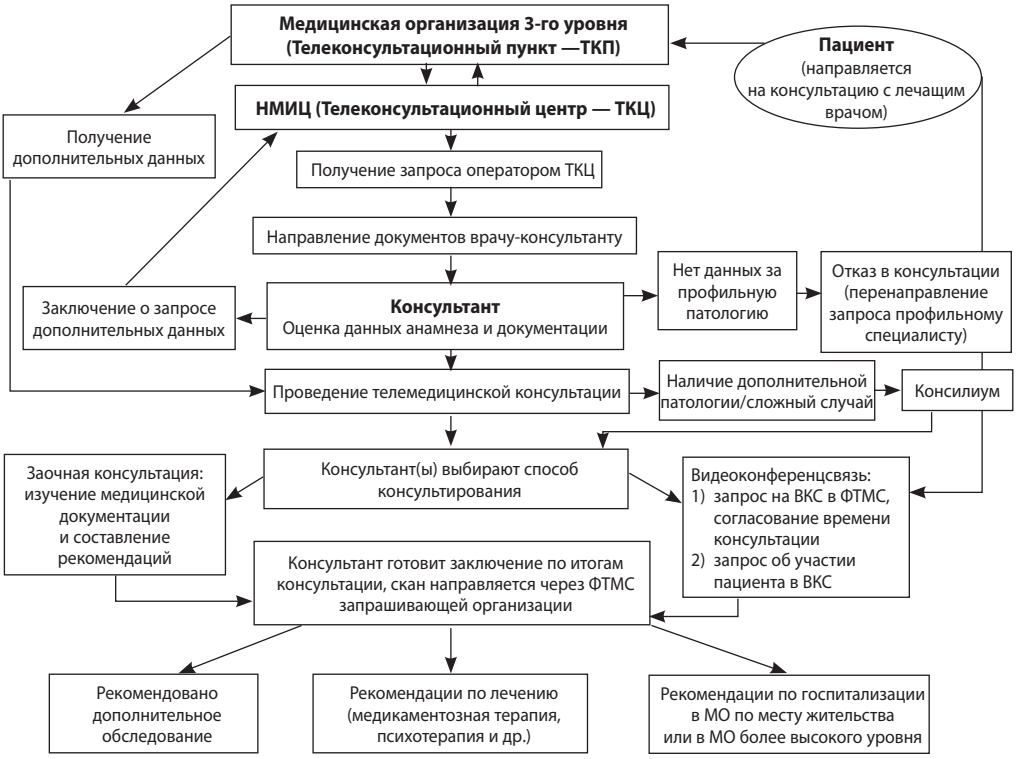


Рис. 1. Алгоритм проведения телемедицинской консультации

Учет и отчетность

Учет проведенных телемедицинских консультаций ведется оператором телемедицинского центра путем внесения данных в бумажный и электронный журналы. В них содержатся данные о пациенте (ФИО и личный номер в системе ТМК), информация о запросе (номер, дата и время принятия, передачи запроса консультанту и отправки заключения). В электронном журнале помимо этого содержится информация о данных консультантом рекомендациях.

Для формирования отчетности медицинских организаций о проведенных телеконсультациях в форму 30 годовой статистической отчетности о деятельности медицинских организаций был включен раздел «Сведения о применении телемедицинских технологий при оказании медицинской помощи» (7004). В данной форме учитывается количество проведенных телемедицинских консультаций в целом, а также число консультаций, при которых использовалась видеоконференцсвязь, созывался консилиум врачей, пациент был госпитализирован или переведен в другое лечебное учреждение. Помимо этого, в отчет вносится число случаев дистанционного наблюдения за состоянием здоровья пациента с применением телемедицинских технологий и число телеконсультаций для вынесения заключения по результатам диагностических исследований. Также форма 30 содержит разделы (7000, 7003), в которых освещается техническое оснащение медицинской организации, в том числе и для проведения консультаций с применением телемедицинских технологий.

Мнение специалистов о проведении консультаций с применением телемедицинских технологий в психиатрии

В связи с быстрыми темпами внедрения телемедицинских технологий во многие сферы медицины необходимо оценивать готовность специалистов к работе с телемедицинской системой. В частности, интерес представляет мнение врачей об эффективности проведения такого рода консультаций, корректности применения новых технологий в области психиатрии и наркологии, возможностях, открываемых телемедициной, и проблемах, с которыми сталкиваются специалисты в практике удаленного консультирования.

Для оценки отношения врачей к внедрению телемедицинских технологий сотрудниками ФГБУ «НМИЦ ПН им В. М. Бехтерева» Минздрава России была разработана электронная анкета из 18 вопросов. Анкетирование проводилось анонимно среди специалистов подведомственных НМИЦ медицинских организаций Приволжского, Северо-Западного, Северо-Кавказского и Южного федеральных округов. Опрос проходили врачи психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты, медицинские психологи и врачи смежных специальностей из числа вышеуказанных.

Всего в анкетировании приняли участие 235 человек в возрасте 25–67 лет (средний возраст опрошенных $42{,}6 \pm 1{,}3$ года), большая часть которых (68,9%) имеют опыт работы по специальности свыше 10 лет. Помимо вопросов общего

плана (пол, возраст, стаж работы и другие) были представлены вопросы касательно применения телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии.

Согласно полученным данным, треть специалистов, прошедших анкетирование (32,8%), принимали участие в оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий, в том числе 20,4% врачей направляли пациентов на такие консультации, а 12,4% выступали в роли консультантов. Далее опрошенным предлагалось оценить эффективность и целесообразность телемедицинских консультаций в психиатрии и наркологии по пятибалльной шкале, где 0 являлся минимальной оценкой данных параметров, а 5 — максимальной. Так, эффективность консультаций с применением телемедицинских технологий была оценена специалистами на 3,7 ± 0,3 балла, а целесообразность проведения таких консультаций анкетируемые оценили в среднем на 3,4 ± 0,2 балла. Нужно отметить, что в вопросе целесообразности внедрения телемедицины в психиатрию и наркологию мнения специалистов, принимавших участие в телеконсультациях, и тех, кто участия в подобных консультациях не принимал, статистически различны: 3,95 ± 0,3 балла против 3,0 ± 0,2.

По результатам опроса, осведомленность и информированность в вопросах телемедицины была оценена врачами в среднем на 3,1 ± 0,2 балла, при этом респонденты из Южного федерального округа поставили наиболее высокие оценки в данных вопросах (в среднем 3,8 ± 0,5 балла), а Северо-Западного федерального округа — наименьшие, в среднем 2,6 ± 0,4 балла.

Помимо этого, важно было выяснить, насколько понятен специалистам принцип оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий. По данному вопросу средняя оценка всех опрошенных составила 3,4 ± 0,2 балла.

Готовность направлять пациентов на телемедицинские консультации опрошенные оценили в среднем на 3,2 ± 0,2 балла, при этом врачи, ранее принимавшие участие в консультациях, оценивали свою готовность значимо выше, чем врачи, которые в таких консультациях не участвовали: 4,1 ± 0,4 балла против 2,7 ± 0,3 соответственно. В вопросе готовности самостоятельно оказывать консультации посредством телемедицины ответы специалистов также имели существенные различия — средняя оценка участвовавших в таких консультациях составила 3,8 ± 0,4 балла, а не участвовавших — 2,6 ± 0,2 балла, при этом средняя оценка по итогам всего опроса составила 2,9 ± 0,2 балла.

Помимо этого, при прохождении опроса специалисты оценивали эффективность консультаций с помощью документооборота и с использованием видеоконференцсвязи. Средняя оценка телеконсультаций путем документооборота составила 2,9 ± 0,2 балла, в то время как консультации посредством видеоконференцсвязи были оценены выше — в 3,5 ± 0,2 балла.

Также анкета содержала вопрос о том, насколько корректно применение телеконсультаций при заболеваниях из конкретных нозологических групп (по МКБ-10). Ответ на данный вопрос предусматривал несколько вариантов ответа, которые были представлены блоками из рубрики «Психические расстрой-

ства и расстройства поведения (F00–F99)» МКБ-10. По данным опроса, чаще всего (52,6%) специалисты отмечали целесообразность проведения консультаций с применением телемедицинских технологий при заболеваниях из группы «Невротические, связанные со стрессом, и соматоформные расстройства» (F40–F48), а второе и третье место по частоте ответов заняли заболевания из групп «Шизофрения, шизотипические и бредовые расстройства» (F20–F29) и «Расстройства настроения (аффективные расстройства)» (F30–F39) (рис. 2).

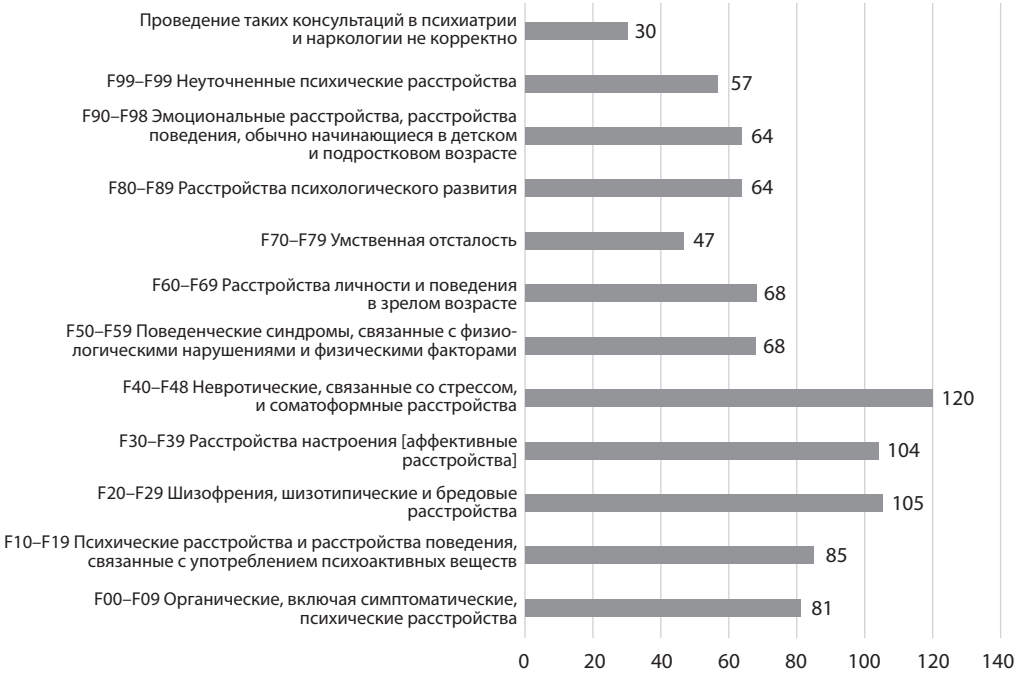


Рис. 2. Частота ответов на вопрос о корректности проведения телеконсультаций в психиатрии и наркологии

В ответах на вопрос о том, какие возможности открывают телемедицинские технологии, специалисты чаще всего отмечали получение рекомендаций по дальнейшей тактике лечения пациентов (72,3%) и диагностике (уточнению диагноза) (65,1%), а также возможность получения «второго» мнения (68,9%) и образовательные возможности (63,8%). Лишь 6% из числа опрошенных считают, что телемедицинские консультации не дают никаких новых возможностей для лечащего врача.

Проблемы в системе оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий

В предложенной специалистам анкете содержался вопрос о проблемах и сложностях, которые возникают при проведении телеконсультаций. В ответах на первый

план выдвинулись проблемы, связанные с недостаточным оснащением медицинских организаций оборудованием для проведения таких консультаций (53,6%), а также ограниченные возможности в плане диагностики (45,5%) и лекарственного обеспечения (40,0%), в связи с чем лечащие врачи не всегда могут выполнить рекомендации, данные консультантом. Более трети опрошенных специалистов (38,7%), обозначили недостаточную информированность о проведении телеконсультаций и возможностях, которые такие консультации открывают. И лишь 14,5% опрошенных считают, что проблем в оказании медицинской помощи с применением телемедицинских технологий нет.

Подводя итоги данного анкетирования, прежде всего следует отметить, что наиболее высокие баллы в ответах на вопросы об эффективности и целесообразности телемедицины, а также готовности направлять пациентов на телеконсультации и оказывать их самостоятельно, дали врачи, ранее участвовавшие в таких консультациях. Таким образом, активно осваивающие новые возможности специалисты уже по праву оценили преимущества данного направления. В связи с тем, что многие опрошенные отметили недостаточную осведомленность в вопросах телемедицины, есть необходимость в проведении методической работы с врачами региональных медицинских организаций. Это позволит увеличить уровень доверия специалистов к системе удаленных консультаций и поспособствует увеличению темпов развития данного направления, что немаловажно как для системы здравоохранения, так и для пациентов, нуждающихся в оказании помощи.

Важно, что по мнению опрошенных, консультации посредством видеоконференцсвязи являются более эффективными по сравнению с консультациями путем документооборота. Поскольку с помощью видеосвязи врач-консультант имеет возможность самостоятельно опросить пациента, пообщаться с лечащим врачом, задать уточняющие вопросы относительно истории заболевания и проводимого ранее лечения, а также обсудить дальнейшую тактику обследования и лечения пациента исходя из возможностей медицинской организации 3-го уровня, дальнейшее увеличение процента таких консультаций представляется целесообразным. Помимо всех перечисленных преимуществ консультации с использованием видеоконференцсвязи способствуют более плотному взаимодействию между специалистами НМИЦ и регионов и позволяют обмениваться опытом и профессиональными знаниями.

В задачи здравоохранения входит дальнейшее развитие телемедицинских технологий, что не представляется возможным без достаточного оснащения необходимым оборудованием медицинских организаций 3-го уровня. Грамотное распределение бюджета и поэтапное оснащение региональных медицинских организаций устранит технический барьер и поспособствует увеличению активности в использовании телемедицинских технологий. Решение вопросов обеспечения субъектов диагностическим оборудованием и медикаментами также должно стать первоочередной задачей на пути повышения качества и доступности медицинской помощи.

Список литературы

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан» от 21.11.2011 г. № 323-ФЗ.
2. Приказ Минздрава России от 30.11.2017 г. № 965н «Об утверждении порядка организации и оказания медицинской помощи с применением телемедицинских технологий»
3. Федеральный закон от 29.11.2010 г. № 326-ФЗ «Об обязательном медицинском страховании в Российской Федерации».
4. *Владзимирский А. В.* История телемедицины — первые 150 лет // Журн. телемедицины и электронного здравоохранения — 2015. — № 1. — С. 10–16.
5. *Казаков В. Н., Климовицкий В. Г., Владзимирский А. В.* Телемедицина. — Донецк: Типография ООО «Норд», 2002. — 100 с.
6. *Гончаров С. Ф., Шилкин И. П., Быстров М. В.* Применение дистанционных телемедицинских технологий в деятельности лечебных медицинских организаций и полевых госпиталей службы медицины катастроф. — М.: Всероссийский центр медицины катастроф «Защита», 2016.
7. *Леванов В. М., Орлов О. И., Меренин Д. В.* Исторические периоды развития телемедицины в России // Врач и информационные технологии. — 2013. — № 4. — С. 67–73.
8. *Леванов В. М.* Информированное добровольное согласие пациента как элемент правового обеспечения телемедицинских консультаций // Журн. телемедицины и электронного здравоохранения. — 2017. — № 1. — С. 22–25.
9. *Красильников И. А., Усинов Э. Р., Оточкин А. В., Иванов А. Ю., Сотников А. Д.* Телемедицина и практическое здравоохранение // Врач и информационные технологии. — 2004. — № 2. — С. 46–51.
10. *Леванов В. М., Переведенцев О. В., Сергеев Д. В., Никольский А. В.* Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития // Журн. телемедицины и электронного здравоохранения. — 2017. — № 3. — С. 160–170.
11. *Nishimura A., Carey J., Erwin P. J., Tilburt J. C., Murad M. H., McCormick J. B.* Improving understanding in the research informed consent process: a systematic review of 54 interventions tested in randomized control trials // BMC Medical Ethics. — 2013 — Jul 23, Vol. 14. — P. 28. doi: 10.1186/1472-6939-14-28.

ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НАСЕЛЕНИЯ СЕВЕРО-ЗАПАДНОГО ФЕДЕРАЛЬНОГО ОКРУГА В 2016–2018 ГГ.: СТАТИСТИЧЕСКИЕ МАТЕРИАЛЫ

П. Д. Чернов, С. В. Ляшковская, В. В. Фрейзе, К. М. Есина,
В. С. Скрипов, Н. В. Семенова

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели первичной заболеваемости населения психическими расстройствами (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 1, 2, 3, 4, 5.

Как видно из таблицы 1, показатель первичной заболеваемости в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 11% (с 353 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 391,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 0,8% (с 296,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 298,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Максимальный прирост первичной заболеваемости психическими расстройствами произошел за счет Ленинградской области (на 27,5%). А наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Республике Коми (–17,5%).

Рассматривая распределение заболеваемости по полу, в СЗФО преобладают лица женского пола (53,8%), а на долю мужчин проходится 46,2%, аналогичная ситуация наблюдается и в РФ. Однако иная ситуация в Калининградской, Новгородской и Псковской областях, где преобладают лица мужского пола (63,3%, 51,7% и 59,6% соответственно).

Показатели первичной заболеваемости населения психозами и слабоумием, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 2.

Показатель первичной заболеваемости психозами и слабоумием в СЗФО увеличился за исследуемый период — темп прироста составил 9,5% (с 86,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 94,7 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель остается относительно стабильным и составляет в 2018 г. 62,1на 100 тыс. населения.

Максимальный прирост первичной заболеваемости отмечается в Ленинградской области (на 41,7%), а наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Республике Коми (–24,5%).

Рассматривая распределение по полу, в СЗФО преобладают лица женского пола (59,1%), а на долю мужчин проходится 40,9%, аналогичная ситуация наблю-

дается и в РФ. Однако иная ситуация наблюдается в Калининградской области, где преобладают лица мужского пола (54,2%).

Показатели первичной заболеваемости населения шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 3.

Показатель первичной заболеваемости данными психическими расстройствами в СЗФО увеличился — темп прироста составил 15,9% (с 11,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 13,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель снизился — темп убыли составил 5,2% (с 10,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 10,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Наибольший прирост первичной заболеваемости отмечается в Ненецком автономном округе (на 897,5%), в абсолютных цифрах это увеличениевыглядит следующим образом: с 1 больного в 2016 г. до 10 больных в 2018 г. Наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Республике Коми (–20,9%).

Распределение заболеваемости по полу показало, что в СЗФО в структуре первичной заболеваемости преобладают лица мужского пола (55,3%), а 44,7% приходитсяна долю женщин. Аналогичная ситуация наблюдается и в РФ. Иная ситуация наблюдается в Мурманской области, где преобладают лица женского пола (62,5%).

Первичная заболеваемость населения психическими расстройствами непсихотического характера, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. представлена в таблице 4.

Первичная заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 13,1% (с 247,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 279,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается РФ, где темп прироста за последние три года составил 2,2% (с 211,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 216,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

В Ненецком автономном округе отмечается максимальный прирост первичной заболеваемости (на 31,8%), а наибольшая убыль — в Вологодской области (–16,2%).

Распределение первичной заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера по полу показало, что в СЗФО, в данной структуре, преобладают лица женского пола (53,2%), а на долю мужчин проходится 46,8%, что схоже со структурой заболеваемости в целом по РФ. А в Вологодской, Калининградской и Псковской областях, напротив, преобладают мужчины (50,3%, 64,6% и 60,5% соответственно).

Показатели первичной заболеваемости населения умственной отсталостью, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице № 5.

Как видно из таблицы 5, показатель первичной заболеваемости в СЗФО имеет тенденцию к снижению — темп убыли составил 9% (с 19,0 на 100 тыс. населения

в 2016 г. до 17,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Схожая картина наблюдается в целом в РФ, где темп убыли за последние три года составил 9,1% (с 22,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 20,6 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

В Мурманской области выявлен наибольший прирост первичной заболеваемости (на 50,1%), а максимальная убыль установлена в Республике Коми (–46,7%).

Среди лиц с умственной отсталостью в СЗФО преобладают мужчины (67,3%), соответственно 32,7% приходится на долю женщин. Аналогичная ситуация наблюдается и в РФ.

Таблица 1

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В СУБЪЕКТАХ СЗФО (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	434 757	426 820	438 967	213 319	48,6	225 648	51,4	296,4	290,7	298,9	0,8
Северо-Западный федеральный округ	48 990	50 805	54 676	25 287	46,2	29 389	53,8	353,0	364,8	391,9	11,0
Республика Карелия	3395	3321	3581	1229	34,3	2352	65,7	540,2	531,5	575,3	6,5
Республика Коми	3822	2933	3104	1477	47,6	1627	52,4	447,7	346,8	369,1	–17,5
Архангельская область	6214	6473	6903	3014	43,7	3889	56,3	551,9	579,8	621,3	12,6
Ненецкий автономный округ	310	257	374	184	49,2	190	50,8	706,3	584,5	850,1	20,3
Вологодская область	4453	4546	3867	1890	48,9	1977	51,1	375,5	385,2	328,6	–12,5
Калининградская область	1816	1882	2041	1291	63,3	750	36,7	185,1	190,0	205,2	10,9
Ленинградская область	5732	6505	7422	3635	49,0	3787	51,0	321,1	360,8	409,2	27,5
Мурманская область	2358	2407	2749	1196	43,5	1553	56,5	310,3	318,6	364,8	17,6
Новгородская область	1027	964	944	488	51,7	456	48,3	167,2	158,2	155,7	–6,9
Псковская область	1255	1274	1197	713	59,6	484	40,4	194,8	199,3	188,0	–3,5
г. Санкт-Петербург	18 608	20 243	22 494	10 170	45,2	12 324	54,8	354,2	380,7	420,3	18,7

Таблица 2

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	91 159	89 247	91 163	38 798	42,6	52 365	57,4	62,2	60,8	62,1	–0,1
Северо-Западный федеральный округ	11 992	11 595	13 206	5398	40,9	7808	59,1	86,4	83,3	94,7	9,5
Республика Карелия	959	831	884	273	30,9	611	69,1	152,6	133,0	142,0	–6,9
Республика Коми	672	542	500	200	40,0	300	60,0	78,7	64,1	59,5	–24,5
Архангельская область	1167	1046	1308	558	42,7	750	57,3	103,6	93,7	117,7	13,6
Ненецкий автономный округ	54	37	45	21	46,7	24	53,3	123,0	84,2	102,3	–16,9
Вологодская область	762	989	738	294	39,8	444	60,2	64,3	83,8	62,7	–2,4
Калининградская область	495	437	421	228	54,2	193	45,8	50,4	44,1	42,3	–16,1
Ленинградская область	1679	1876	2417	1084	44,8	1333	55,2	94,0	104,1	133,3	41,7
Мурманская область	460	445	554	150	27,1	404	72,9	60,5	58,9	73,5	21,4
Новгородская область	265	232	231	95	41,1	136	58,9	43,2	38,1	38,1	–11,7
Псковская область	262	264	241	117	48,5	124	51,5	40,7	41,3	37,9	–6,9
г. Санкт-Петербург	5217	4896	5867	2378	40,5	3489	59,5	99,3	92,1	109,6	10,4

Таблица 3

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	15 402	15 415	14 619	7939	54,3	6680	45,7	10,5	10,5	10,0	–5,2
Северо-Западный федеральный округ	1578	1 732	1 839	1017	55,3	822	44,7	11,4	12,4	13,2	15,9
Республика Карелия	65	48	82	43	52,4	39	47,6	10,3	7,7	13,2	27,4
Республика Коми	77	71	60	39	65,0	21	35,0	9,0	8,4	7,1	–20,9
Архангельская область	62	59	75	40	53,3	35	46,7	5,5	5,3	6,8	22,6
Ненецкий автономный округ	1	3	10	6	60,0	4	40,0	2,3	6,8	22,7	897,5
Вологодская область	71	69	62	40	64,5	22	35,5	6,0	5,8	5,3	–12,0
Калининградская область	95	87	97	63	64,9	34	35,1	9,7	8,8	9,8	0,7
Ленинградская область	167	209	233	140	60,1	93	39,9	9,4	11,6	12,8	37,3
Мурманская область	37	33	32	12	37,5	20	62,5	4,9	4,4	4,2	–12,8
Новгородская область	41	42	37	21	56,8	16	43,2	6,7	6,9	6,1	–8,6
Псковская область	77	60	61	34	55,7	27	44,3	12,0	9,4	9,6	–19,8
г. Санкт-Петербург	885	1051	1090	579	53,1	511	46,9	16,8	19,8	20,4	20,9

Таблица 4

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	310 280	306 000	317 480	154 744	48,7	162 736	51,3	211,5	208,4	216,1	2,2
Северо-Западный федеральный округ	34 360	36 508	39 057	18 266	46,8	20 791	53,2	247,6	262,2	279,9	13,1
Республика Карелия	2382	2 438	2658	930	35,0	1728	65,0	379,0	390,2	427,0	12,7
Республика Коми	2824	2 225	2433	1155	47,5	1278	52,5	330,8	263,1	289,3	–12,5
Архангельская область	4813	5 114	5295	2270	42,9	3025	57,1	427,4	458,1	476,6	11,5
Ненецкий автономный округ	230	212	304	149	49,0	155	51,0	524,1	482,2	691,0	31,8
Вологодская область	3476	3 330	2892	1455	50,3	1437	49,7	293,1	282,1	245,8	–16,2
Калининградская область	1141	1 278	1468	949	64,6	519	35,4	116,3	129,0	147,6	26,9
Ленинградская область	3646	4 119	4678	2331	49,8	2347	50,2	204,2	228,5	257,9	26,3
Мурманская область	1810	1 834	2064	970	47,0	1094	53,0	238,2	242,7	273,9	15,0
Новгородская область	445	436	454	204	44,9	250	55,1	72,5	71,5	74,9	3,3
Псковская область	781	781	745	451	60,5	294	39,5	121,2	122,2	117,0	–3,5
г. Санкт-Петербург	12 812	14 741	16 066	7402	46,1	8664	53,9	243,9	277,3	300,2	23,1

Таблица 5

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	33 318	31 573	30 324	19 777	65,2	10 547	34,8	22,7	21,5	20,6	–9,1
Северо-Западный федеральный округ	2638	2702	2413	1623	67,3	790	32,7	19,0	19,4	17,3	–9,0
Республика Карелия	54	52	39	26	66,7	13	33,3	8,6	8,3	6,3	–27,1
Республика Коми	326	166	171	122	71,3	49	28,7	38,2	19,6	20,3	–46,7
Архангельская область	234	313	300	186	62,0	114	38,0	20,8	28,0	27,0	29,9
Ненецкий автономный округ	26	8	25	14	56,0	11	44,0	59,2	18,2	56,8	–4,1
Вологодская область	215	227	237	141	59,5	96	40,5	18,1	19,2	20,1	11,1
Калининградская область	180	167	152	114	75,0	38	25,0	18,3	16,9	15,3	–16,7
Ленинградская область	407	510	327	220	67,3	107	32,7	22,8	28,3	18,0	–20,9
Мурманская область	88	128	131	76	58,0	55	42,0	11,6	16,9	17,4	50,1
Новгородская область	317	296	259	189	73,0	70	27,0	51,6	48,6	42,7	–17,3
Псковская область	212	229	211	145	68,7	66	31,3	32,9	35,8	33,1	0,7
г. Санкт-Петербург	579	606	561	390	69,5	171	30,5	11,0	11,4	10,5	–4,9

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели общей заболеваемости населения всеми психическими расстройствами (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 6, 7, 8, 9, 10.

Как видно из таблицы 6, показатель общей заболеваемости в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 2,7% (с 2584,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2654,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ в целом наблюдается обратная картина, где темп убыли за последние три года составил –2,3% (с 2742,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2677,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Максимальный прирост общей заболеваемости психическими расстройствами произошел за счет Архангельской области (на 12,4%). Наибольшая убыль общей заболеваемости наблюдается в Вологодской области (–5,7).

Рассматривая распределение по полу, в СЗФО преобладают лица мужского пола (52,3%), а на долю женщин проходится 47,7%, аналогичная ситуация наблюдается и в РФ. Однако иная ситуация наблюдается в Ненецком АО и Вологодской области, где преобладают лица женского пола (52,0% и 51,3% соответственно).

Показатели общей заболеваемости населения психозами и слабоумием, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 7.

Так, показатель общей заболеваемости психозами и слабоумием в СЗФО увеличился за исследуемый период — темп прироста составил 1,2% (с 861,1 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 871,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель имеет тенденцию к снижению — темп убыли –2,0% и составляет в 2018 г. 741,8 на 100 тыс. населения.

Максимальный прирост общей заболеваемости отмечается в Ленинградской области (на 5,7%), а наибольшая убыль общей заболеваемости наблюдается в Ненецком автономном округе (–7,7%).

Рассматривая распределение по полу, в СЗФО преобладают лица женского пола (54,1%), а на долю мужчин проходится 45,9%, аналогичная ситуация наблюдается и в РФ. Однако иная ситуация наблюдается в Калининградской и Новгородской областях, где преобладают лица мужского пола (56,8% и 50,2% соответственно).

Показатели общей заболеваемости населения шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 8.

Показатель общей заболеваемости данными психическими расстройствами в СЗФО остается относительно стабильным и в 2018 г. составил 370 на 100 тыс.

населения. В РФ за аналогичный период этот показатель снизился — темп убыли составил –3,2% (с 379,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 367,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Наибольший прирост общей заболеваемости отмечается в Ненецком автономном округе (на 14,2%), а в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 62 больных в 2016 г. до 71 больного в 2018 г. А наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Мурманской области (–5,8%).

Распределение заболеваемости по полу показало, что в СЗФО в структуре общей заболеваемости преобладают лица мужского пола (50,4%), а на долю женщин проходится 49,6%. Аналогичная ситуация наблюдается и в РФ. Иная ситуация наблюдается в Архангельской области, Ненецком АО, в Вологодской, Ленинградской, Мурманской и Псковской областях, где преобладают лица женского пола (52,7%, 64,8%, 54,9%, 52,7%, 52,2% и 53,2% соответственно).

Показатели общей заболеваемости населения психическими расстройствами непсихотического характера, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 9.

Общая заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 4,4% (с 1266,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1322,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ наблюдается противоположная картина, где темп убыли за последние три года составил –2,1% (с 1388,3 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1358,7 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Максимальный прирост общей заболеваемости отмечается в Ненецком автономном округе (на 24,1%), а наибольшая убыль — в Вологодской области (–10,4%).

Распределение общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера по полу показало, что в СЗФО, в данной структуре, преобладают лица мужского пола (56,1%), а на долю женщин проходится 43,9%, что схоже со структурой заболеваемости в целом в РФ. А в Республике Карелия, Ненецком автономном округе, в Вологодской и Новгородской областях, напротив, преобладают женщины (58,2%, 54,1%, 55,8% и 51,6% соответственно).

Показатели общей заболеваемости населения умственной отсталостью в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 10.

Как видно из таблицы 10, показатель общей заболеваемости в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил на 0,7% (с 456,8 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 460,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Обратная картина наблюдается в целом в РФ, где темп убыли за последние три года составил –3,3% (с 597 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 577,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

В Санкт-Петербурге выявлен наибольший прирост общей заболеваемости (на 7,9%), а максимальная убыль установлена в Ненецком автономном округе (–20,9%).

Среди лиц с умственной отсталостью в СЗФО преобладают мужчины (65,5%), соответственно 34,5% проходится на долю женщин. Аналогичная ситуация наблюдается и в РФ.

Таблица 6

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ В СУБЪЕКТАХ СЗФО (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	4 021 834	3 960 732	3 933 156	2 209 678	56,2	1 723 478	43,8	2742,0	2697,3	2677,8	–2,3
Северо-Западный федеральный округ	358 659	361 439	370 314	193 528	52,3	176 786	47,7	2584,6	2595,5	2654,2	2,7
Республика Карелия	18 918	17 968	18 351	8061	43,9	10 290	56,1	3010,1	2875,9	2948,0	–2,1
Республика Коми	24 960	24 961	25 006	13 744	55,0	11 262	45,0	2923,8	2951,5	2973,8	1,7
Архангельская область	27 477	29 012	30 467	15 651	51,4	14 816	48,6	2440,2	2598,7	2742,2	12,4
Ненецкий автономный округ	1406	1422	1531	735	48,0	796	52,0	3203,6	3234,2	3479,8	8,6
Вологодская область	36 790	35 267	34 413	16 744	48,7	17 669	51,3	3102,6	2988,0	2924,6	–5,7
Калининградская область	19 679	18 950	20 085	12 379	61,6	7706	38,4	2005,3	1913,3	2019,4	0,7
Ленинградская область	39 862	40 655	41 452	21 571	52,0	19 881	48,0	2232,7	2255,0	2285,3	2,4
Мурманская область	17 124	17 000	17 392	8930	51,3	8462	48,7	2253,5	2249,9	2308,0	2,4
Новгородская область	18 921	18 805	18 549	10 414	56,1	8135	43,9	3081,1	3085,3	3058,5	–0,7
Псковская область	20 143	20 123	20 176	12 126	60,1	8050	39,9	3126,5	3147,4	3169,6	1,4
г. Санкт-Петербург	133 379	137 276	142 892	73 173	51,2	69 719	48,8	2538,8	2581,9	2669,9	5,2

Таблица 7

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	1 109 873	1 097 909	1 089 542	533 641	49,0	555 901	51,0	756,7	747,7	741,8	–2,0
Северо-Западный федеральный округ	119 487	120 234	121 595	55 795	45,9	65 800	54,1	861,1	863,4	871,5	1,2
Республика Карелия	6618	6419	6154	2535	41,2	3619	58,8	1053,0	1027,4	988,6	–6,1
Республика Коми	6095	6025	6005	2777	46,2	3228	53,8	714,0	712,4	714,1	0,0
Архангельская область	8103	8112	8342	3895	46,7	4447	53,3	719,6	726,6	750,8	4,3
Ненецкий автономный округ	267	274	247	112	45,3	135	54,7	608,4	623,2	561,4	–7,7
Вологодская область	8282	8683	8536	3810	44,6	4726	55,4	698,4	735,7	725,4	3,9
Калининградская область	6667	6391	6807	3866	56,8	2941	43,2	679,4	645,3	684,4	0,7
Ленинградская область	14 968	15 466	16 074	7247	45,1	8827	54,9	838,4	857,9	886,2	5,7
Мурманская область	4979	4772	4780	1960	41,0	2820	59,0	655,2	631,6	634,3	–3,2
Новгородская область	5400	5254	4984	2500	50,2	2484	49,8	879,3	862,0	821,8	–6,5
Псковская область	5252	5279	5225	2432	46,5	2793	53,5	815,2	825,7	820,8	0,7
г. Санкт-Петербург	52 856	53 559	54 441	24 661	45,3	29 780	54,7	1006,1	1007,4	1017,2	1,1

Таблица 8

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	556 674	544 954	539 644	275 047	51,0	264 597	49,0	379,5	371,1	367,4	–3,2
Северо-Западный федеральный округ	51 337	50 997	51 622	26 008	50,4	25 614	49,6	370,0	366,2	370,0	0,0
Республика Карелия	2659	2542	2507	1274	50,8	1233	49,2	423,1	406,9	402,7	–4,8
Республика Коми	3065	2996	2984	1534	51,4	1450	48,6	359,0	354,3	354,9	–1,2
Архангельская область	2949	2904	2965	1401	47,3	1564	52,7	261,9	260,1	266,9	1,9
Ненецкий автономный округ	62	57	71	25	35,2	46	64,8	141,3	129,6	161,4	14,2
Вологодская область	3425	3396	3331	1501	45,1	1830	54,9	288,8	287,7	283,1	–2,0
Калининградская область	3129	2758	3117	1633	52,4	1484	47,6	318,8	278,5	313,4	–1,7
Ленинградская область	5049	5323	5721	2705	47,3	3016	52,7	282,8	295,3	315,4	11,5
Мурманская область	2384	2281	2228	1066	47,8	1162	52,2	313,7	301,9	295,7	–5,8
Новгородская область	2360	2370	2288	1269	55,5	1019	44,5	384,3	388,8	377,3	–1,8
Псковская область	2663	2598	2552	1194	46,8	1358	53,2	413,3	406,3	400,9	–3,0
г. Санкт-Петербург	23 592	23 772	23 858	12 406	52,0	11 452	48,0	449,1	447,1	445,8	–0,7

Таблица 9

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	2 036 247	2 000 647	1 995 657	1 119 334	56,1	876 323	43,9	1388,3	1362,4	1358,7	–2,1
Северо-Западный федеральный округ	175 779	177 019	184 510	95 690	51,9	88 820	48,1	1266,7	1271,2	1322,5	4,4
Республика Карелия	10 178	9512	10221	4275	41,8	5946	58,2	1619,5	1522,4	1642,0	1,4
Республика Коми	12 466	12 688	12 800	6877	53,7	5923	46,3	1460,2	1500,3	1522,2	4,2
Архангельская область	14 129	15 762	17 057	8724	51,1	8333	48,9	1254,8	1411,8	1535,2	22,4
Ненецкий автономный округ	844	868	1050	482	45,9	568	54,1	1923,1	1974,2	2386,5	24,1
Вологодская область	21 804	20 112	19 387	8565	44,2	10 822	55,8	1838,8	1704,0	1647,6	–10,4
Калининградская область	9064	8585	9535	5850	61,4	3685	38,6	923,6	866,8	958,7	3,8
Ленинградская область	18 511	18 398	19 012	10 259	54,0	8753	46,0	1036,8	1020,5	1048,2	1,1
Мурманская область	8595	8615	8955	4548	50,8	4407	49,2	1131,1	1140,2	1188,4	5,1
Новгородская область	6795	6833	6613	3198	48,4	3415	51,6	1106,5	1121,1	1090,4	–1,5
Псковская область	7438	7457	7441	4463	60,0	2978	40,0	1154,5	1166,3	1169,0	1,3
г. Санкт-Петербург	65 955	68 189	72 439	38 449	53,1	33 990	46,9	1255,4	1282,5	1353,5	7,8

Таблица 10

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения							На 100 тыс. населения			
	2016	2017	2018					2016	2017	2018	Темп прироста 2018/2016, %
				из них мужчин	% от всех	из них женщин	% от всех				
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	875 714	862 176	847 957	556 703	65,7	291 254	34,3	597,0	587,1	577,3	–3,3
Северо-Западный федеральный округ	63 393	64 186	64 209	42 043	65,5	22 166	34,5	456,8	460,9	460,2	0,7
Республика Карелия	2122	2037	1976	1251	63,3	725	36,7	337,6	326,0	317,4	–6,0
Республика Коми	6399	6248	6201	4090	66,0	2111	34,0	749,6	738,8	737,4	–1,6
Архангельская область	5245	5138	5068	3032	59,8	2036	40,2	465,8	460,2	456,2	–2,1
Ненецкий автономный округ	295	280	234	141	60,3	93	39,7	672,2	636,8	531,9	–20,9
Вологодская область	6704	6472	6490	4369	67,3	2121	32,7	565,4	548,3	551,5	–2,4
Калининградская область	3948	3974	3743	2663	71,1	1080	28,9	402,3	401,2	376,3	–6,5
Ленинградская область	6383	6791	6366	4065	63,9	2301	36,1	357,5	376,7	351,0	–1,8
Мурманская область	3550	3613	3657	2422	66,2	1235	33,8	467,2	478,2	485,3	3,9
Новгородская область	6726	6718	6952	4716	67,8	2236	32,2	1095,2	1102,2	1146,3	4,7
Псковская область	7453	7387	7510	5231	69,7	2279	30,3	1156,8	1155,4	1179,8	2,0
г. Санкт-Петербург	14 568	15 528	16 012	10 063	62,8	5949	37,2	277,3	292,1	299,2	7,9

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели первичной заболеваемости психическими расстройствами среди детей (0–14 лет) (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 11, 12, 13, 14, 15, 16. Расчет показателей производился на 100 тыс. детского населения (0–14 лет).

Как видно из таблицы 11, показатель первичной заболеваемости детей в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 6,4% (с 631 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 671,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Противоположная ситуация наблюдается в РФ в целом — происходит небольшое снижение данного показателя, темп убыли за последние три года составил –1,4% (с 516,8 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 509,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель первичной заболеваемости среди детей по СЗФО превышает аналогичный по РФ на 31,8%.

Максимальный прирост первичной заболеваемости детей психическими расстройствами произошел за счет Калининградской области (на 43,5%). Наибольшая убыль первичной заболеваемости детей наблюдается в Вологодской области (–23,9%).

Показатели первичной заболеваемости психозами и слабоумием среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 12.

Так, данный показатель среди детей в СЗФО увеличился за исследуемый период — темп прироста составил 38,3% (с 15,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 21,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 10,3% (с 20,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 22,6 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель первичной заболеваемости психозами и слабоумием среди детей по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 7,1%.

Максимальный прирост первичной заболеваемости отмечается в Псковской области (на 335,3%), а в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 8 больных в 2016 г. до 35 больных в 2018 г. А наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Мурманской области — 83,5% (с 6 больных в 2016 г. до 1 больного в 2018 г.).

Показатели первичной заболеваемости шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом среди детей, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 13.

Показатель первичной заболеваемости детей данными психическими расстройствами в СЗФО снизился — темп убыли составил –53,5% (с 1,15 на 100 тыс.

населения в 2016 г. до 0,54 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель увеличился — темп прироста составил 21,7% (с 2,26 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2,75 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Первичная заболеваемость шизофренией среди детей по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 80,4%.

Наибольший прирост первичной заболеваемости отмечается в Новгородской области (на 98,2%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 2 больных в 2016 г. до 4 больных в 2018 г. А наибольшая убыль наблюдается в Республике Коми и Калининградской областях (–100% и –100% соответственно).

Показатели первичной заболеваемости детским аутизмом, атипичным аутизмом среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 14.

Показатель первичной заболеваемости детей детским аутизмом, атипичным аутизмом в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 24,9% (с 7,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 9,6 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается в РФ — темп прироста составил 10,5% (с 14,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 15,7 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Данный показатель по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 38,9%.

Наибольший прирост первичной заболеваемости аутизмом среди детей отмечается в Псковской области (на 646,2%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 4 больных в 2016 г. до 30 больных в 2018 г. А наибольшая убыль — в Мурманской области (–80,2%) или с 5 больных в 2016 г. до 1 больного в 2018 г

Показатели первичной заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 15.

Первичная заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера среди детей в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 7,9% (с 528,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 569,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ наблюдается относительно стабильная картина, где темп прироста за последние три года составил 0,1% (с 405,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 405,6 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель первичной заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди детей по СЗФО выше аналогичного по РФ на 40,5%.

В Калининградской области отмечается максимальный прирост первичной заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди детей (на 71,9%), а наибольшая убыль — в Вологодской области (–27%).

Показатели первичной заболеваемости умственной отсталостью среди детей (0–14 лет), в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 16.

Как видно из таблицы 16, показатель первичной заболеваемости умственной отсталостью среди детей в СЗФО имеет тенденцию к снижению — темп убыли

составил 8,2% (с 87,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 80,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Схожая картина наблюдается в целом в РФ, где темп убыли за последние три года составил 10,9% (с 91,1 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 81,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Данный показатель по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 1%.

В Мурманской области выявлен наибольший прирост первичной заболеваемости умственной отсталостью среди детей (на 40,9%), а максимальная убыль установлена в Калининградской области (–34%).

Таблица 11

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	130 578	132 087	131 506	516,8	514,3	509,4	–1,4
Северо-Западный федеральный округ	13 687	15 182	15 026	631,0	684,0	671,2	6,4
Республика Карелия	409	524	520	380,8	485,1	481,7	26,5
Республика Коми	1111	823	896	686,2	508,1	555,3	–19,1
Архангельская область	1500	1947	2102	759,6	986,6	1068,9	40,7
Ненецкий АО	101	92	122	994,2	896,2	1185,2	19,2
Вологодская область	1069	958	824	502,1	445,1	382,2	–23,9
Калининградская область	465	488	690	289,2	296,2	415,1	43,5
Ленинградская область	1627	2287	2208	646,3	884,6	842,9	30,4
Мурманская область	777	817	786	589,2	615,4	591,5	0,4
Новгородская область	455	390	378	452,8	384,7	372,9	–17,7
Псковская область	376	314	378	379,5	315,1	379,6	0,0
г. Санкт-Петербург	5797	6542	6122	788,4	850,0	780,2	–1,0

Таблица 12

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	5175	5775	5832	20,5	22,5	22,6	10,3
Северо-Западный федеральный округ	330	352	471	15,2	15,9	21,0	38,3
Республика Карелия	4	9	7	3,7	8,3	6,5	74,1
Республика Коми	22	22	18	13,6	13,6	11,2	–17,9
Архангельская область	84	97	149	42,5	49,2	75,8	78,1
Ненецкий АО	1	0	1	9,8	0,0	9,7	–1,3
Вологодская область	31	33	14	14,6	15,3	6,5	–55,4
Калининградская область	16	35	30	9,9	21,2	18,0	81,4
Ленинградская область	66	103	157	26,2	39,8	59,9	128,6
Мурманская область	6	3	1	4,5	2,3	0,8	–83,5
Новгородская область	7	6	15	7,0	5,9	14,8	112,4
Псковская область	8	9	35	8,1	9,0	35,1	335,3
г. Санкт-Петербург	85	35	44	11,6	4,5	5,6	–51,5

Таблица 13

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/ 2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	570	703	709	2,26	2,74	2,75	21,7
Северо-Западный федеральный округ	25	16	12	1,15	0,72	0,54	–53,5
Республика Карелия	0	1	0	0,00	0,93	0,00	0
Республика Коми	2	3	0	1,24	1,85	0,00	–100,0
Архангельская область	0	2	0	0,00	1,01	0,00	0
Ненецкий АО	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0
Вологодская область	3	2	1	1,41	0,93	0,46	–67,1
Калининградская область	5	0	0	3,11	0,00	0,00	–100,0
Ленинградская область	6	3	4	2,38	1,16	1,53	–35,9
Мурманская область	0	0	0	0,00	0,00	0,00	0
Новгородская область	2	0	4	1,99	0,00	3,95	98,2
Псковская область	1	0	1	1,01	0,00	1,00	–0,5
г. Санкт-Петербург	6	5	2	0,82	0,65	0,25	–68,8

Таблица 14

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ, АТИПИЧНЫМ АУТИЗМОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	3591	3829	4053	14,2	14,9	15,7	10,5
Северо-Западный федеральный округ	166	181	214	7,7	8,2	9,6	24,9
Республика Карелия	4	6	4	3,7	5,6	3,7	–0,5
Республика Коми	15	17	14	9,3	10,5	8,7	–6,3
Архангельская область	52	56	75	26,3	28,4	38,1	44,8
Ненецкий АО	1	0	1	9,8	0,0	9,7	–1,3
Вологодская область	20	29	12	9,4	13,5	5,6	–40,7
Калининградская область	7	21	20	4,4	12,7	12,0	176,4
Ленинградская область	11	27	25	4,4	10,4	9,5	118,4
Мурманская область	5	3	1	3,8	2,3	0,8	–80,2
Новгородская область	5	4	7	5,0	3,9	6,9	38,8
Псковская область	4	5	30	4,0	5,0	30,1	646,2
г. Санкт-Петербург	42	13	25	5,7	1,7	3,2	–44,2

Таблица 15

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	102 374	104 059	104 704	405,2	405,2	405,6	0,1
Северо-Западный федеральный округ	11 457	12 805	12 755	528,2	576,9	569,8	7,9
Республика Карелия	368	476	486	342,6	440,6	450,2	31,4
Республика Коми	935	688	764	577,5	424,7	473,5	–18,0
Архангельская область	1237	1582	1718	626,4	801,6	873,6	39,5
Ненецкий АО	82	85	99	807,2	828,1	961,7	19,1
Вологодская область	844	736	624	396,5	342,0	289,5	–27,0
Калининградская область	323	361	574	200,9	219,1	345,3	71,9
Ленинградская область	1295	1806	1839	514,4	698,5	702,0	36,5
Мурманская область	690	705	670	523,2	531,1	504,2	–3,6
Новгородская область	222	155	165	220,9	152,9	162,8	–26,3
Псковская область	267	217	235	269,5	217,8	236,0	–12,4
г. Санкт-Петербург	5194	5994	5581	706,4	778,8	711,3	0,7

Таблица 16

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			на 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	23 029	22 253	20 970	91,1	86,6	81,2	–10,9
Северо-Западный федеральный округ	1900	2025	1800	87,6	91,2	80,4	–8,2
Республика Карелия	37	39	27	34,5	36,1	25,0	–27,4
Республика Коми	154	113	114	95,1	69,8	70,7	–25,7
Архангельская область	179	268	235	90,6	135,8	119,5	31,8
Ненецкий автономный округ	18	7	22	177,2	68,2	213,7	20,6
Вологодская область	194	189	186	91,1	87,8	86,3	–5,3
Калининградская область	126	92	86	78,4	55,8	51,7	–34,0
Ленинградская область	266	378	212	105,7	146,2	80,9	–23,4
Мурманская область	81	109	115	61,4	82,1	86,5	40,9
Новгородская область	226	229	198	224,9	225,9	195,3	–13,2
Псковская область	101	88	108	101,9	88,3	108,5	6,4
г. Санкт-Петербург	518	513	497	70,4	66,7	63,3	–10,1

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели общей заболеваемости психическими расстройствами среди детей (0–14 лет) (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 17, 18, 19, 20, 21, 22. Расчет показателей производился на 100 тыс. детского населения (0–14 лет).

Как видно из таблицы 17, показатель общей заболеваемости среди детей в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к снижению — темп убыли составил 1,6% (с 3118,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 3067,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ так же наблюдается снижение показателя за последние три года, где темп убыли составил 4,3% (с 2814,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2693,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель общей заболеваемости среди детей по СЗФО превышает аналогичный по РФ на 13,9%.

Максимальный прирост общей заболеваемости детей психическими расстройствами произошел за счет Архангельской области (на 25,8%). А наибольшая убыль общей заболеваемости детей наблюдается в Вологодской области (–17,7%).

Показатели общей заболеваемости психозами и слабоумием среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 18.

За данный период показатель общей заболеваемости психозами и слабоумием среди детей в СЗФО увеличился — темп прироста составил 18,9% (с 99,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 118,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 19,3% (с 135,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 161,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель общей заболеваемости психозами и слабоумием среди детей по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 26,3%.

Максимальный прирост общей заболеваемости детей отмечается в Ненецком автономном округе (на 196,1%), а в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 1 больного в 2016 г. до 3 больных в 2018 г. А убыль общей заболеваемости наблюдается только в Санкт-Петербурге –9%.

Показатели общей заболеваемости шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 19.

Показатель общей заболеваемости детей данными психическими расстройствами в СЗФО снизился — темп убыли составил 21,6% (с 7,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 6,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель увеличился — темп прироста составил 1,4% (с 19,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 19,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель общей за-

болеваемости шизофренией среди детей по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 68,4%.

Наибольший прирост общей заболеваемости отмечается в Мурманской области (на 197,7%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 1 больного в 2016 г. до 3 больных в 2018 г. Наибольшая убыль общей заболеваемости шизофренией среди детей наблюдается в Вологодской области (–69,1%).

Показатели общей заболеваемости детским аутизмом, атипичным аутизмом среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 20.

Данный показатель в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 38,5% (с 43,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 60,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Схожая картина наблюдается и в РФ — темп прироста составил 34,3% (с 82,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 110,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Исследуемый показатель по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 45,8%.

Наибольший прирост общей заболеваемости детским аутизмом, атипичным аутизмом среди детей отмечается в Калининградской области (на 173,3%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 40 больных в 2016 г. до 113 больных в 2018 г. Убыль произошла только в Мурманской области (–0,8%).

Показатели общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди детей (0–14 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 21.

Общая заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера среди детей в СЗФО имеет тенденцию к снижению — темп убыли составил –3,9% (с 2322,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2231,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ наблюдается аналогичная картина, где темп убыли за последние три года составил –6,5% (с 1994,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1865,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера детей по СЗФО выше аналогичного по РФ на 19,6%.

В Архангельской области отмечается максимальный прирост общей заболеваемости среди детей (на 28,4%), а наибольшая убыль — в Вологодской области (–25,2%).

Показатели общей заболеваемости умственной отсталостью среди детей (0–14 лет) в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 22.

Как видно из таблицы 22, показатель общей заболеваемости умственной отсталостью среди детей в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 3% (с 696,3 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 717,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ наблюдается обратная картина, где темп убыли за последние три года составил 2,5% (с 684,1 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 667 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Данный показатель по СЗФО превышает аналогичный по РФ на 7,5%.

В Мурманской области выявлен наибольший прирост общей заболеваемости умственной отсталостью среди детей (на 13,8%), а максимальная убыль установлена в Республике Коми и в Псковской области — –6,4% и –6% соответственно.

Таблица 17

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	710 981	707 485	695 379	2814,0	2754,7	2693,4	–4,3
Северо-Западный федеральный округ	67 647	68 485	68 666	3118,6	3085,5	3067,5	–1,6
Республика Карелия	2293	2505	2610	2135,0	2319,0	2417,6	13,2
Республика Коми	4369	4290	4192	2698,5	2648,4	2598,1	–3,7
Архангельская область	5551	6675	6952	2810,9	3382,4	3535,1	25,8
Ненецкий АО	429	392	495	4222,9	3818,8	4808,6	13,9
Вологодская область	6359	5848	5299	2987,0	2717,3	2458,1	–17,7
Калининградская область	3129	3078	3290	1945,7	1868,5	1979,1	1,7
Ленинградская область	7256	8196	8004	2882,2	3170,0	3055,4	6,0
Мурманская область	4231	4280	4261	3208,2	3224,0	3206,4	–0,1
Новгородская область	3116	3132	3083	3100,8	3089,4	3041,1	–1,9
Псковская область	2791	2515	2457	2817,1	2524,0	2467,4	–12,4
г. Санкт-Петербург	28 123	27 574	28 023	3824,6	3582,5	3571,4	–6,6

Таблица 18

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	34 168	38 193	41 646	135,2	148,7	161,3	19,3
Северо-Западный федеральный округ	2168	2 404	2660	99,9	108,3	118,8	18,9
Республика Карелия	100	106	101	93,1	98,1	93,6	0,5
Республика Коми	117	127	133	72,3	78,4	82,4	14,1
Архангельская область	232	326	415	117,5	165,2	211	79,6
Ненецкий АО	1	1	3	9,8	9,7	29,1	196,1
Вологодская область	205	254	252	96,3	118	116,9	21,4
Калининградская область	141	218	263	87,7	132,3	158,2	80,4
Ленинградская область	482	495	599	191,5	191,5	228,7	19,4
Мурманская область	63	63	65	47,8	47,5	48,9	2,4
Новгородская область	77	86	85	76,6	84,8	83,8	9,4
Псковская область	92	86	105	92,9	86,3	105,4	13,6
г. Санкт-Петербург	658	642	639	89,5	83,4	81,4	–9

Таблица 19

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	4811	5059	4986	19,0	19,7	19,3	1,4
Северо-Западный федеральный округ	168	156	136	7,7	7,0	6,1	–21,6
Республика Карелия	21	19	12	19,6	17,6	11,1	–43,2
Республика Коми	6	9	5	3,7	5,6	3,1	–16,4
Архангельская область	0	2	0	0,0	1,0	0,0	0,0
Ненецкий АО	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Вологодская область	16	9	5	7,5	4,2	2,3	–69,1
Калининградская область	38	55	59	23,6	33,4	35,5	50,2
Ленинградская область	38	20	23	15,1	7,7	8,8	–41,8
Мурманская область	1	1	3	0,8	0,8	2,3	197,7
Новгородская область	14	18	13	13,9	17,8	12,8	–8,0
Псковская область	6	3	5	6,1	3,0	5,0	–17,1
г. Санкт-Петербург	28	20	11	3,8	2,6	1,4	–63,2

Таблица 20

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ, АТИПИЧНЫМ АУТИЗМОМ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	20 865	24 705	28 623	82,6	96,2	110,9	34,3
Северо-Западный федеральный округ	941	1248	1345	43,4	56,2	60,1	38,5
Республика Карелия	60	61	61	55,9	56,5	56,5	1,1
Республика Коми	69	86	99	42,6	53,1	61,4	44,0
Архангельская область	111	165	201	56,2	83,6	102,2	81,8
Ненецкий АО	1	1	2	9,8	9,7	19,4	97,4
Вологодская область	119	148	150	55,9	68,8	69,6	24,5
Калининградская область	40	97	113	24,9	58,9	68,0	173,3
Ленинградская область	83	157	138	33,0	60,7	52,7	59,8
Мурманская область	57	57	57	43,2	42,9	42,9	–0,8
Новгородская область	39	44	45	38,8	43,4	44,4	14,4
Псковская область	28	32	58	28,3	32,1	58,2	106,1
г. Санкт-Петербург	334	400	421	45,4	52,0	53,7	18,1

Таблица 21

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	503 959	495 190	481 517	1994,6	1928,1	1865,1	–6,5
Северо-Западный федеральный округ	50 376	49 498	49 949	2322,4	2230,1	2231,3	–3,9
Республика Карелия	1876	2072	2170	1746,7	1918,1	2010,0	15,1
Республика Коми	3114	3055	2997	1923,4	1886,0	1857,5	–3,4
Архангельская область	4218	5159	5392	2135,9	2614,2	2741,8	28,4
Ненецкий АО	370	330	434	3642,1	3214,8	4216,0	15,8
Вологодская область	4677	3983	3544	2196,9	1850,7	1644,0	–25,2
Калининградская область	2080	1853	2139	1293,4	1124,9	1286,7	–0,5
Ленинградская область	4968	5198	5597	1973,4	2010,5	2136,6	8,3
Мурманская область	3236	3236	3127	2453,8	2437,6	2353,1	–4,1
Новгородская область	1565	1623	1437	1557,3	1600,9	1417,5	–9,0
Псковская область	1900	1688	1597	1917,8	1694,0	1603,8	–16,4
г. Санкт-Петербург	22 372	21 301	21 515	3042,5	2767,5	2742,0	–9,9

Таблица 22

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ СРЕДИ ДЕТЕЙ (0–14 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. детского населения (0–14 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	172 854	174 102	172 216	684,1	677,9	667,0	–2,5
Северо-Западный федеральный округ	15 103	16 583	16 057	696,3	747,1	717,3	3,0
Республика Карелия	317	327	339	295,2	302,7	314,0	6,4
Республика Коми	1138	1108	1062	702,9	684,0	658,2	–6,4
Архангельская область	1101	1190	1145	557,5	603,0	582,2	4,4
Ненецкий АО	58	61	58	570,9	594,3	563,4	–1,3
Вологодская область	1477	1611	1503	693,8	748,5	697,2	0,5
Калининградская область	908	1007	888	564,6	611,3	534,2	–5,4
Ленинградская область	1806	2503	1808	717,4	968,1	690,2	–3,8
Мурманская область	932	981	1069	706,7	739,0	804,4	13,8
Новгородская область	1474	1423	1561	1466,8	1403,7	1539,8	5,0
Псковская область	799	741	755	806,5	743,6	758,2	–6,0
г. Санкт-Петербург	5093	5631	5869	692,6	731,6	748,0	8,0

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели первичной заболеваемости психическими расстройствами среди подростков (15–17 лет) (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 23, 24, 25, 26, 27, 28. Расчет показателей производился на 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет).

Как видно из таблицы 23, показатель первичной заболеваемости подростков в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 38,8% (с 484,1 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 671,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 12,8% (с 462,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 522,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель первичной заболеваемости среди подростков по СЗФО превышает аналогичный по РФ на 28,7%.

Максимальный прирост первичной заболеваемости подростков психическими расстройствами произошел за счет Ненецкого автономного округа (на 133,1%). А наибольшая убыль первичной заболеваемости детей наблюдается в Новгородской области (–27,3%).

Показатели первичной заболеваемости психозами и слабоумием среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 24.

Показатель первичной заболеваемости психозами и слабоумием среди подростков в СЗФО увеличился за исследуемый период — темп прироста составил 54,6% (с 27,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 42,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 15,3% (с 29,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 31,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель первичной заболеваемости психозами и слабоумием среди подростков по СЗФО выше аналогичного по РФ на 32,9%.

Максимальный прирост первичной заболеваемости отмечается в Псковской области (на 561,9%), а в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 1 больного в 2016 г. до 7 больных в 2018 г. Наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Мурманской области –68,7% (с 3 больных в 2016 г. до 1 больного в 2018 г.).

Показатели первичной заболеваемости шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 25.

Показатель первичной заболеваемости подростков данными психическими расстройствами в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 100,5% (с 11,6 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 23,3 на 100 тыс. населения

в 2018 г.). В РФ за аналогичный период темп прироста составил 19,4% (с 16,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 19,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель первичной заболеваемости шизофренией по СЗФО превышает аналогичный по РФ на 20,1%.

Наибольший прирост первичной заболеваемости отмечается в Архангельской области (на 373%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 1 больного в 2016 г. до 5 больных в 2018 г. Наибольшая убыль первичной заболеваемости шизофренией наблюдается в Республике Коми (–51,9%).

Показатели первичной заболеваемости детским аутизмом, атипичным аутизмом среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 26.

Показатель первичной заболеваемости подростков детским аутизмом, атипичным аутизмом в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 25,6% (с 0,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается в РФ — темп прироста составил 83,1% (с 0,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Случаи первичного установления диагноза детского и атипичного аутизма в 2018 г. были зарегистрированы в Архангельской, Ленинградской областях и в Санкт-Петербурге (1; 2 и 1 подросток соответственно или 3,0; 4,4 и 0,9 на 100 тыс. населения соответственно).

Показатели первичной заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 27.

Первичная заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 46,9% (с 372,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 547,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ наблюдается аналогичная картина, темп прироста за последние три года составил 18,2% (с 347,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 410,6 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков по СЗФО выше аналогичного по РФ на 33,2%.

В Ненецком автономном округе наблюдается максимальный прирост первичной заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера подростков (на 193,9%), а наибольшая убыль — в Калининградской и Новгородской областях (–17,2; и –17,4% соответственно).

Показатели первичной заболеваемости умственной отсталостью среди подростков (15–17 лет) в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 28.

Как видно из таблицы 28, показатель первичной заболеваемости подростков умственной отсталостью в СЗФО имеет тенденцию к снижению — темп убыли

составил –2,1% (с 84,3 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 82,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Схожая картина наблюдается в целом в РФ, где темп убыли за последние три года составил –9,3% (с 87,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 79,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Данный показатель по СЗФО выше аналогичного по РФ на 3,9%.

В Мурманской области выявлен наибольший прирост заболеваемости умственной отсталостью подростков — на 745% (в абсолютных значениях с 1 больного в 2016 г. до 9 больных в 2018 г.), а максимальная убыль первичной заболеваемости подростков установлена в Ненецком автономном округе –72% (с 7 больных в 2016 г. до 2 больных в 2018 г.).

Таблица 23

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

(кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	18 636	19 800	21 731	462,7	483,6	522,0	12,8
Северо-Западный федеральный округ	1626	2179	2395	484,1	627,3	671,8	38,8
Республика Карелия	92	86	141	534,5	481,6	765,1	43,1
Республика Коми	228	138	204	885,2	526,8	761,5	–14,0
Архангельская область	144	196	293	464,0	613,5	893,1	92,5
Ненецкий АО	29	25	69	1696,4	1443,0	3954,2	133,1
Вологодская область	120	181	138	376,1	545,1	403,9	7,4
Калининградская область	143	185	116	554,6	697,7	427,3	–23,0
Ленинградская область	207	425	362	485,2	958,8	795,2	63,9
Мурманская область	92	92	159	436,1	420,6	707,7	62,3
Новгородская область	86	64	66	558,7	405,3	406,5	–27,3
Псковская область	54	88	89	339,0	535,9	528,4	55,9
г. Санкт-Петербург	431	699	758	401,4	626,9	663,0	65,2

Таблица 24

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	1116	1188	1330	27,7	29,0	31,9	15,3
Северо-Западный федеральный округ	92	112	151	27,4	32,2	42,4	54,6
Республика Карелия	5	5	9	29,1	28,0	48,8	68,1
Республика Коми	15	6	8	58,2	22,9	29,9	–48,7
Архангельская область	7	11	13	22,6	34,4	39,6	75,7
Ненецкий АО	0	0	1	0,0	0,0	57,3	0,0
Вологодская область	6	4	9	18,8	12,0	26,3	40,1
Калининградская область	7	2	5	27,1	7,5	18,4	–32,2
Ленинградская область	12	21	39	28,1	47,4	85,7	204,6
Мурманская область	3	2	1	14,2	9,1	4,5	–68,7
Новгородская область	2	2	3	13,0	12,7	18,5	42,2
Псковская область	1	5	7	6,3	30,4	41,6	561,9
г. Санкт-Петербург	34	54	56	31,7	48,4	49,0	54,7

Таблица 25

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			на 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	653	715	806	16,2	17,5	19,4	19,4
Северо-Западный федеральный округ	39	57	83	11,6	16,4	23,3	100,5
Республика Карелия	3	5	5	17,4	28,0	27,1	55,6
Республика Коми	8	3	4	31,1	11,5	14,9	–51,9
Архангельская область	1	4	5	3,2	12,5	15,2	373,0
Ненецкий АО	0	0	1	0,0	0,0	57,3	0,0
Вологодская область	3	1	6	9,4	3,0	17,6	86,8
Калининградская область	0	2	2	0,0	7,5	7,4	0,0
Ленинградская область	7	2	12	16,4	4,5	26,4	60,7
Мурманская область	0	1	1	0,0	4,6	4,5	0,0
Новгородская область	2	2	2	13,0	12,7	12,3	–5,2
Псковская область	1	3	4	6,3	18,3	23,7	278,2
г. Санкт-Петербург	14	34	41	13,0	30,5	35,9	175,0

Таблица 26

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ, АТИПИЧНЫМ АУТИЗМОМ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	28	34	53	0,695	0,830	1,273	83,1
Северо-Западный федеральный округ	3	0	4	0,893	0,000	1,122	25,6
Республика Карелия	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Республика Коми	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Архангельская область	0	0	1	0,000	0,000	3,048	0,0
Ненецкий АО	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Вологодская область	1	0	0	3,134	0,000	0,000	–100,0
Калининградская область	1	0	0	3,878	0,000	0,000	–100,0
Ленинградская область	0	0	2	0,000	0,000	4,393	0,0
Мурманская область	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Новгородская область	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Псковская область	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
г. Санкт-Петербург	1	0	1	0,931	0,000	0,875	–6,1

Таблица 27

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	13 995	15 361	17 095	347,4	375,2	410,6	18,2
Северо-Западный федеральный округ	1251	1771	1950	372,5	509,8	547,0	46,9
Республика Карелия	83	77	129	482,2	431,2	699,9	45,1
Республика Коми	171	120	172	663,9	458,1	642,0	–3,3
Архангельская область	127	160	245	409,2	500,8	746,8	82,5
Ненецкий АО	22	25	66	1286,9	1443,0	3782,2	193,9
Вологодская область	95	143	90	297,7	430,7	263,4	–11,5
Калининградская область	101	151	88	391,7	569,5	324,2	–17,2
Ленинградская область	130	344	270	304,7	776,1	593,1	94,6
Мурманская область	88	84	149	417,2	384,1	663,2	59,0
Новгородская область	31	26	27	201,4	164,6	166,3	–17,4
Псковская область	25	48	47	157,0	292,3	279,0	77,8
г. Санкт-Петербург	378	593	667	352,1	531,8	583,4	65,7

Таблица 28

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	3525	3251	3306	87,5	79,4	79,4	–9,3
Северо-Западный федеральный округ	283	296	294	84,3	85,2	82,5	–2,1
Республика Карелия	4	4	3	23,2	22,4	16,3	–30,0
Республика Коми	42	12	24	163,1	45,8	89,6	–45,1
Архангельская область	10	25	35	32,2	78,3	106,7	231,1
Ненецкий АО	7	0	2	409,5	0,0	114,6	–72,0
Вологодская область	19	34	39	59,5	102,4	114,1	91,7
Калининградская область	35	32	23	135,7	120,7	84,7	–37,6
Ленинградская область	65	60	53	152,3	135,4	116,4	–23,6
Мурманская область	1	6	9	4,7	27,4	40,1	745,0
Новгородская область	53	36	36	344,3	228,0	221,7	–35,6
Псковская область	28	35	35	175,8	213,1	207,8	18,2
г. Санкт-Петербург	19	52	35	17,7	46,6	30,6	73,0

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели общей заболеваемости психическими расстройствами среди подростков (15–17 лет) (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 28, 29, 30, 31, 32, 33. Расчет показателей производился на 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет).

Как видно из таблицы 28, показатель общей заболеваемости подростков в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 15,1% (с 4873,0 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 5609,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года, составил 3,7% (с 4596,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 4764,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель общей заболеваемости подростков по СЗФО превышает аналогичный по РФ на 17,7%.

Максимальный прирост общей заболеваемости подростков психическими расстройствами произошел за счет Ненецкого АО (на 126,8%). А наибольшая убыль общей заболеваемости подростков наблюдается в Вологодской и Новгородской областях — –5,4% и –5% соответственно.

Показатели общей заболеваемости психозами и слабоумием среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 29.

Показатель общей заболеваемости психозами и слабоумием подростков в СЗФО увеличился за исследуемый период — темп прироста составил 19,5% (с 252,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 301,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 10,4% (с 247,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 273,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель общей заболеваемости психозами и слабоумием подростков по СЗФО выше аналогичного по РФ на 10,3%.

Максимальный прирост общей заболеваемости подростков отмечается в Ленинградской области (на 52,2%). А наибольшая убыль общей заболеваемости подростков наблюдается в Республике Коми (–31,3%).

Показатели общей заболеваемости шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 30.

Показатель общей заболеваемости подростков данными психическими расстройствами в СЗФО увеличился — темп прироста составил 14,3% (с 71,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 81,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель также увеличился — темп прироста составил 7,5% (с 110,3 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 118,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Показатель общей заболеваемости шизофренией среди подростков по СЗФО ниже аналогичного по РФ на 31,3%.

Наибольший прирост общей заболеваемости отмечается в Ненецком АО (на 246,9%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 3 больных в 2016 г. до 11 больных в 2018 г. Наибольшая убыль общей заболеваемости шизофренией среди подростков наблюдается в Ленинградской и Мурманской областях (–43,8% и –43,7% соответственно).

Показатели общей заболеваемости детским аутизмом, атипичным аутизмом среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 31.

Показатель общей заболеваемости подростков аутизмом, атипичным аутизмом в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 44,7% (с 41,1 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 59,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается в РФ — темп прироста составил 70,8% (с 33,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 57,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Исследуемый показатель по СЗФО выше аналогичного по РФ на 2,7%.

Наибольший прирост общей заболеваемости аутизмом подростков отмечается в Ленинградской области (на 462,3%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 4 больных в 2016 г. до 24 больных в 2018 г. А наибольшая убыль общей заболеваемости наблюдается в Калининградской области (–59,8%).

Показатели общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков (15–17 лет), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 32.

Показатель общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 18,4% (с 2862,3 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 3387,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ наблюдается аналогичная картина, где темп прироста за последние три года составил 7% (с 2500,1 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2674,3 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Показатель заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков по СЗФО выше аналогичного по РФ на 26,7%.

В Ненецком АО отмечается максимальный прирост общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди подростков (на 163,5%), а наибольшая убыль — в Вологодской области (–9,5%).

Показатели общей заболеваемости умственной отсталостью среди подростков (15–17 лет) в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 33.

Как видно из таблицы 33, показатель общей заболеваемости умственной отсталостью подростков в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 9,2% (с 1758,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1919,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Схожая картина наблюдается в РФ в целом, где темп убыли за

последние три года составил –1,7% (с 1848,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1817,0 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Данный показатель по СЗФО выше аналогичного по РФ на 5,7%.

В Санкт-Петербурге выявлен наибольший прирост общей заболеваемости умственной отсталостью подростков (на 65,1%), а максимальная убыль установлена в Республике Карелия (–21,4%).

Таблица 28

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

(кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	185 147	189 942	198 363	4596,5	4639,3	4764,8	3,7
Северо-Западный федеральный округ	16 366	18 782	19 997	4873,0	5407,0	5609,5	15,1
Республика Карелия	799	768	875	4642,4	4300,7	4747,7	2,3
Республика Коми	1484	1386	1502	5761,4	5291,2	5606,6	–2,7
Архангельская область	1013	1141	1424	3263,8	3571,5	4340,5	33,0
Ненецкий АО	89	157	206	5206,2	9062,0	11 805,2	126,8
Вологодская область	2082	2476	2109	6524,8	7456,7	6172,1	–5,4
Калининградская область	1274	1372	1383	4941,1	5174,5	5094,7	3,1
Ленинградская область	2109	2278	2387	4943,0	5139,1	5243,2	6,1
Мурманская область	890	950	1156	4219,1	4343,7	5145,3	22,0
Новгородская область	1075	1046	1077	6984,4	6623,8	6632,6	–5,0
Псковская область	1036	1203	1256	6504,7	7325,3	7457,1	14,6
г. Санкт-Петербург	4515	6005	6622	4205,3	5385,7	5792,4	37,7

Таблица 29

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	9984	10 367	11 388	247,9	253,2	273,5	10,4
Северо-Западный федеральный округ	848	878	1076	252,5	252,8	301,8	19,5
Республика Карелия	56	39	49	325,4	218,4	265,9	–18,3
Республика Коми	63	49	45	244,6	187,1	168,0	–31,3
Архангельская область	49	50	65	157,9	156,5	198,1	25,5
Ненецкий АО	2	0	2	117,0	0,0	114,6	–2,0
Вологодская область	99	89	85	310,3	268,0	248,8	–19,8
Калининградская область	78	69	84	302,5	260,2	309,4	2,3
Ленинградская область	165	184	268	386,7	415,1	588,7	52,2
Мурманская область	22	22	24	104,3	100,6	106,8	2,4
Новгородская область	26	17	20	168,9	107,7	123,2	–27,1
Псковская область	30	31	38	188,4	188,8	225,6	19,8
г. Санкт-Петербург	258	328	396	240,3	294,2	346,4	44,2

Таблица 30

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	4443	4568	4934	110,3	111,6	118,5	7,5
Северо-Западный федеральный округ	239	250	290	71,2	72,0	81,4	14,3
Республика Карелия	32	20	25	185,9	112,0	135,6	–27,0
Республика Коми	26	18	19	100,9	68,7	70,9	–29,7
Архангельская область	3	8	11	9,7	25,0	33,5	246,9
Ненецкий АО	2	0	2	117,0	0,0	114,6	–2,0
Вологодская область	21	23	20	65,8	69,3	58,5	–11,1
Калининградская область	19	25	27	73,7	94,3	99,5	35,0
Ленинградская область	30	13	18	70,3	29,3	39,5	–43,8
Мурманская область	5	2	3	23,7	9,1	13,4	–43,7
Новгородская область	13	11	11	84,5	69,7	67,7	–19,8
Псковская область	11	8	12	69,1	48,7	71,2	3,2
г. Санкт-Петербург	77	122	142	71,7	109,4	124,2	73,2

Таблица 31

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ДЕТСКИМ АУТИЗМОМ, АТИПИЧНЫМ АУТИЗМОМ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	1365	1745	2409	33,9	42,6	57,9	70,8
Северо-Западный федеральный округ	138	157	212	41,1	45,2	59,5	44,7
Республика Карелия	7	8	10	40,7	44,8	54,3	33,4
Республика Коми	14	12	13	54,4	45,8	48,5	–10,7
Архангельская область	6	6	9	19,3	18,8	27,4	41,9
Ненецкий АО	0	0	0	0,0	0,0	0,0	0,0
Вологодская область	14	15	25	43,9	45,2	73,2	66,8
Калининградская область	26	9	11	100,8	33,9	40,5	–59,8
Ленинградская область	4	12	24	9,4	27,1	52,7	462,3
Мурманская область	10	14	18	47,4	64,0	80,1	69,0
Новгородская область	4	1	4	26,0	6,3	24,6	–5,2
Псковская область	6	5	5	37,7	30,4	29,7	–21,2
г. Санкт-Петербург	47	75	93	43,8	67,3	81,3	85,8

Таблица 32

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	100 705	105 764	111 331	2500,1	2583,3	2674,3	7,0
Северо-Западный федеральный округ	9613	11 453	12 077	2862,3	3297,1	3387,8	18,4
Республика Карелия	604	591	709	3509,4	3309,5	3847,0	9,6
Республика Коми	892	855	942	3463,1	3264,0	3516,2	1,5
Архангельская область	578	692	919	1862,3	2166,1	2801,2	50,4
Ненецкий АО	58	136	156	3392,8	7849,9	8939,8	163,5
Вологодская область	1194	1508	1157	3741,9	4541,5	3386,0	–9,5
Калининградская область	641	741	785	2486,1	2794,7	2891,8	16,3
Ленинградская область	1098	1331	1286	2573,4	3002,7	2824,8	9,8
Мурманская область	508	567	781	2408,2	2592,5	3476,2	44,4
Новгородская область	431	464	430	2800,2	2938,3	2648,1	–5,4
Псковская область	450	585	616	2825,4	3562,2	3657,3	29,4
г. Санкт-Петербург	3159	3983	4296	2942,3	3572,2	3757,8	27,7

Таблица 33

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ СРЕДИ ПОДРОСТКОВ (15–17 ЛЕТ) В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. подросткового населения (15–17 лет)			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	74 458	73 811	75 644	1848,5	1802,8	1817,0	–1,7
Северо-Западный федеральный округ	5905	6451	6844	1758,2	1857,1	1919,9	9,2
Республика Карелия	139	138	117	807,6	772,8	634,8	–21,4
Республика Коми	529	482	515	2053,8	1840,1	1922,4	–6,4
Архангельская область	386	399	440	1243,7	1248,9	1341,2	7,8
Ненецкий АО	29	21	48	1696,4	1212,1	2750,7	62,2
Вологодская область	789	879	867	2472,7	2647,2	2537,3	2,6
Калининградская область	555	562	514	2152,5	2119,6	1893,5	–12,0
Ленинградская область	846	763	833	1982,8	1721,3	1829,7	–7,7
Мурманская область	360	361	351	1706,6	1650,6	1562,3	–8,5
Новгородская область	618	565	627	4015,2	3577,9	3861,3	–3,8
Псковская область	556	587	602	3490,9	3574,4	3574,2	2,4
г. Санкт-Петербург	1098	1694	1930	1022,7	1519,3	1688,2	65,1

ВЫЯВЛЕНИЕ ЛИЦ С ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели первичной заболеваемости психическими расстройствами среди населения 60 лет и старше (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 34, 35, 36, 37, 38, 39. Расчет показателей производился на 100 тыс. населения 60 лет и старше.

Как видно из таблицы 34, показатель первичной заболеваемости психическими расстройствами среди населения 60 лет и старше в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 14,4% (с 534 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 610,7 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп прироста за последние три года составил 3,9% (с 398,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 414,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Максимальный прирост первичной заболеваемости психическими расстройствами произошел за счет Мурманской области (на 32,8%). А наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Ненецком АО (–45,8%).

Показатели первичной заболеваемости психозами и слабоумием среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 35.

Показатель первичной заболеваемости психозами и слабоумием населения 60 лет и старше в СЗФО увеличился за исследуемый период — темп прироста составил 6,8% (с 264,9 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 283 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель остается относительно стабильным и составляет в 2018 г. 180,7на 100 тыс. населения.

Максимальный прирост первичной заболеваемости психозами и слабоумием населения 60 лет и старше отмечается в Мурманской области (на 32,1%), а наибольшая убыль — в Калининградской области (–41,8%).

Показатели первичной заболеваемости сосудистой деменцией среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 36.

Традиционно на протяжении последних десятилетий показатели первичной заболеваемости сосудистой деменцией среди пожилого населения Северо-Западного федерального округа превышают аналогичные общероссийские показатели. Среди «лидеров» можно отметить Санкт-Петербург, Ленинградскую, Мурманскую область и Республику Карелия. Наиболее низкие показатели зафиксированы в Калининградской, Псковской и Новгородской областях.

Вместе с тем, в большинстве регионов, как и в целом по РФ и в округе, регистрируется отрицательный прирост. За три года в наибольшей степени снизились показатели первичной заболеваемости сосудистой деменцией среди пожилого населения снизились в Ненецком АО (на 59,7%), Калининградской области

(на 56,2%), Республике Карелия (на 48,4%) и в Новгородской области (на 42,3%). Максимальный прирост показателей зафиксирован в Вологодской (15,9%), Ленинградской (13,2%) областях. В Санкт-Петербурге прирост показателя составил 5,6%.

Показатели первичной заболеваемости населения шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 37.

Показатель первичной заболеваемости данными психическими расстройствами в СЗФО увеличился — темп прироста составил 61,2% (с 4,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 6,7 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ этот показатель снизился — темп убыли составил –8,8% (с 4,3 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 3,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Наибольший прирост первичной заболеваемости отмечается в Ленинградской области (на 187,8%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 10 больных в 2016 г. до 30 больных в 2018 г. Наибольшая убыль первичной заболеваемости наблюдается в Архангельской области (–100%).

Первичная заболеваемость населения психическими расстройствами непсихотического характера среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. представлена в таблице 38.

Первичная заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера среди населения 60 лет и старше в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 21,9% (с 268,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 327,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается в РФ, где темп прироста за последние три года составил 6,9% (с 217,8 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 232,8 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

В Калининградской области отмечается максимальный прирост первичной заболеваемости (на 68,3%), а наибольшая убыль — в Ненецком АО (–63,8%).

Показатели первичной заболеваемости населения умственной отсталостью среди населения 60 лет и старше, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 39.

Эти данные явились своеобразной «находкой» при проведении анализа статистических данных. Согласно МКБ-10, умственная отсталость — это состояние задержанного или неполного развития психики, которое в первую очередь характеризуется нарушением способностей, проявляющихся в период созревания и обеспечивающих общий уровень интеллектуальности, то есть когнитивных, речевых, моторных и социальных способностей. Хотя МКБ-10 и не исключает возможность установления этого диагноза впервые у лиц пожилого возраста, тем не менее практика показывает, что в подавляющем большинстве случаев диагноз умственной отсталости устанавливается впервые в детском возрасте. Выявление случаев первичной диагностики умственной отсталости в возрасте 60 лет

и старше, скорее всего, свидетельствуют о некорректной диагностике в ситуациях, когда речь идет о когнитивном снижении — деменции при болезни Альцгеймера, сосудистой или деменции другой этиологии.

Как видно из таблицы 39, число первичных больных умственной отсталостью среди населения 60 лет и старше в целом в России составляет более 200 в год. В СЗФО их число составило 21 в 2016 г., 8 в 2017 г. и 16 в 2018 г. В 2018 г. такие случаи зарегистрированы в Республике Коми, Архангельской области, Калининградской области, Ленинградской области и Новгородской области.

Таблица 34

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	120 164	119 703	129 344	398,7	388,0	414,2	3,9
Северо-Западный федеральный округ	16 016	15 985	18 994	534,0	520,4	610,7	14,4
Республика Карелия	1543	1522	1578	1131,4	1092,9	1121,5	–0,9
Республика Коми	1073	1010	989	740,5	675,8	651,2	–12,1
Архангельская область	2281	2140	2368	945,7	867,4	948,9	0,3
Ненецкий АО	85	59	50	1437,4	945,4	779,5	–45,8
Вологодская область	1091	1451	1298	436,5	568,1	502,5	15,1
Калининградская область	452	444	472	224,0	213,3	223,6	–0,2
Ленинградская область	2079	2028	2673	509,2	483,4	628,1	23,3
Мурманская область	806	761	1107	616,1	568,7	818,0	32,8
Новгородская область	291	284	286	196,2	188,6	188,5	–4,0
Псковская область	292	321	263	185,5	201,6	164,0	–11,6
г. Санкт-Петербург	6023	5965	7910	513,0	495,6	648,8	26,5

Таблица 35

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			на 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	54 275	53 835	56 430	180,1	174,5	180,7	0,3
Северо-Западный федеральный округ	7945	7478	8803	264,9	243,4	283,0	6,8
Республика Карелия	808	690	706	592,5	495,5	501,8	–15,3
Республика Коми	406	371	338	280,2	248,2	222,6	–20,6
Архангельская область	814	749	941	337,5	303,6	377,1	11,7
Ненецкий АО	34	31	30	575,0	496,7	467,7	–18,6
Вологодская область	574	748	561	229,7	292,8	217,2	–5,4
Калининградская область	284	223	173	140,7	107,2	81,9	–41,8
Ленинградская область	1138	1129	1458	278,7	269,1	342,6	22,9
Мурманская область	330	321	451	252,2	239,9	333,3	32,1
Новгородская область	197	161	148	132,8	106,9	97,5	–26,6
Псковская область	130	138	96	82,6	86,7	59,9	–27,5
г. Санкт-Петербург	3230	2917	3901	275,1	242,4	320,0	16,3

Таблица 36

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	24 965	24 155	25 229	82,8	78,3	80,8	–2,5
Северо-Западный федеральный округ	3913	3350	3866	130,5	109,1	124,3	–4,7
Республика Карелия	423	207	225	310,2	148,6	159,9	–48,4
Республика Коми	168	151	155	115,9	101,0	102,1	–12,0
Архангельская область	425	404	397	176,2	163,7	159,1	–9,7
Ненецкий АО	16	17	7	270,6	272,4	109,1	–59,7
Вологодская область	242	294	290	96,8	115,1	112,3	15,9
Калининградская область	107	100	49	53,0	48,1	23,2	–56,2
Ленинградская область	606	536	715	148,4	127,8	168,0	13,2
Мурманская область	200	181	206	152,9	135,3	152,2	–0,4
Новгородская область	110	75	65	74,2	49,8	42,8	–42,3
Псковская область	58	66	49	36,8	41,4	30,6	–17,1
г. Санкт-Петербург	1558	1319	1708	132,7	109,6	140,1	5,6

Таблица 37

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	1289	1580	1218	4,3	5,1	3,9	–8,8
Северо-Западный федеральный округ	125	174	209	4,2	5,7	6,7	61,2
Республика Карелия	0	2	2	0,0	1,4	1,4	0,0
Республика Коми	15	1	6	10,4	0,7	4,0	–61,8
Архангельская область	2	1	0	0,8	0,4	0,0	–100,0
Ненецкий автономный округ	0	0	1	0,0	0,0	15,6	0,0
Вологодская область	8	8	7	3,2	3,1	2,7	–15,3
Калининградская область	7	7	12	3,5	3,4	5,7	63,9
Ленинградская область	10	31	30	2,4	7,4	7,0	187,8
Мурманская область	3	3	3	2,3	2,2	2,2	–3,3
Новгородская область	9	5	4	6,1	3,3	2,6	–56,6
Псковская область	5	4	6	3,2	2,5	3,7	17,8
г. Санкт-Петербург	66	112	138	5,6	9,3	11,3	101,4

Таблица 38

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	65 649	65 570	72 694	217,8	212,5	232,8	6,9
Северо-Западный федеральный округ	8050	8499	10 175	268,4	276,7	327,2	21,9
Республика Карелия	735	831	872	538,9	596,7	619,8	15,0
Республика Коми	648	636	649	447,2	425,6	427,3	–4,4
Архангельская область	1467	1391	1423	608,2	563,8	570,2	–6,2
Ненецкий АО	51	28	20	862,4	448,6	311,8	–63,8
Вологодская область	517	703	737	206,9	275,2	285,3	37,9
Калининградская область	167	219	294	82,8	105,2	139,3	68,3
Ленинградская область	941	898	1212	230,5	214,0	284,8	23,6
Мурманская область	476	440	656	363,8	328,8	484,8	33,2
Новгородская область	93	122	136	62,7	81,0	89,6	42,9
Псковская область	162	183	167	102,9	114,9	104,1	1,2
г. Санкт-Петербург	2793	3048	4009	237,9	253,3	328,9	38,2

Таблица 39

ПЕРВИЧНАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ УМСТВЕННОЙ ОТСТАЛОСТЬЮ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	240	298	220	0,796	0,966	0,705	–11,5
Северо-Западный федеральный округ	21	8	16	0,700	0,260	0,514	–26,5
Республика Карелия	0	1	0	0,000	0,718	0,000	0,0
Республика Коми	19	3	2	13,112	2,007	1,317	–90,0
Архангельская область	0	0	4	0,000	0,000	1,603	0,0
Ненецкий АО	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Вологодская область	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Калининградская область	1	2	5	0,496	0,961	2,368	378,0
Ленинградская область	0	1	3	0,000	0,238	0,705	0,0
Мурманская область	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
Новгородская область	1	1	2	0,674	0,664	1,318	95,5
Псковская область	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0
г. Санкт-Петербург	0	0	0	0,000	0,000	0,000	0,0

РАСПРОСТРАНЕННОСТЬ ПСИХИЧЕСКИХ РАССТРОЙСТВ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В РЕГИОНАХ СЗФО

Показатели общей заболеваемости всеми психическими расстройствами среди населения 60 лет и старше (кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ) (F00–F09, F20–F99), по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблицах 40, 41, 42, 43, 44. Расчет показателей производился на 100 тыс. населения 60 лет и старше.

Как видно из таблицы 40, показатель общей заболеваемости психическими расстройствами среди населения 60 лет и старше в СЗФО за последние три года имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 5% (с 2914,8 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 3061,5 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ в целом, напротив, наблюдается небольшое снижение показателя, где темп убыли за последние три года составил –0,4% (с 2767,8 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 2755,4 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Максимальный прирост общей заболеваемости психическими расстройствами произошел за счет Республики Коми и Архангельской области (на 11,7% и 11,6% соответственно). Наибольшая убыль общей заболеваемости наблюдается в Псковской области (–15,6%).

Показатели общей заболеваемости психозами и слабоумием среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 41.

Показатель общей заболеваемости психозами и слабоумием населения 60 лет и старше в СЗФО снизился за исследуемый период — темп убыли составил –1,3% (с 1700,5 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1678,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается и в РФ в целом, где темп убыли за последние три года составил –3,5% (с 1425,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1376,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Максимальный прирост общей заболеваемости психозами и слабоумием населения 60 лет и старше отмечается в Вологодской области (на 4,9%), а наибольшая убыль — в Новгородской области (–12,2%).

Показатели общей заболеваемости сосудистой деменцией среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 42.

Уровень общей заболеваемости сосудистой деменцией у лиц старшего возраста в СЗФО традиционно, на протяжении ряда лет, существенно (на 20–30%) превышает общероссийский показатель. В целом и в России, и в СЗФО за три года наблюдается небольшое снижение уровня заболеваемости сосудистой деменцией у пожилого населения. Наиболее выраженный отрицательный прирост зарегистрирован в Ненецком АО (–61,9%) и в Республике Карелия (–29%). В Псковской и Вологодской областях темп прироста составил 23,3% и 18,9% соответственно.

Наиболее высокий показатель в 2018 г. зарегистрирован в Мурманской области и в Республике Карелия (668,8 и 603,4 на 100 тысяч населения 60 лет и старше соответственно), а наиболее низкий — в Калининградской, Псковской областях и Ненецком АО (265,3, 299,3 и 296,2 на 100 тысяч населения 60 лет и старше соответственно).

Показатели общей заболеваемости населения шизофренией, шизотипическими расстройствами и шизоаффективными психозами, аффективными психозами с неконгруэнтным аффекту бредом среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. приведены в таблице 43.

Показатель общей заболеваемости данными психическими расстройствами в СЗФО увеличился — темп прироста составил 3,3% (с 363,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 375,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.). В РФ за аналогичный период этот показатель снизился — темп убыли составил –4,1% (с 420,2 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 403,1 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

Наибольший прирост общей заболеваемости шизофренией отмечается в Ненецком АО (на 61,3%), в абсолютных цифрах это увеличение выглядит следующим образом: с 4 больных в 2016 г. до 7 больных в 2018 г. А наибольшая убыль общей заболеваемости шизофренией наблюдается в Псковской области (–13,7%).

Общая заболеваемость населения психическими расстройствами непсихотического характера среди населения 60 лет и старше, по данным обращаемости в амбулаторные психиатрические учреждения, в регионах СЗФО за 2016–2018 гг. представлена в таблице 44.

Общая заболеваемость психическими расстройствами непсихотического характера среди населения 60 лет и старше в СЗФО имеет тенденцию к увеличению — темп прироста составил 14,5% (с 1129,7 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1293,9 на 100 тыс. населения в 2018 г.). Аналогичная картина наблюдается в РФ, где темп прироста за последние три года составил 3,1% (с 1216,4 на 100 тыс. населения в 2016 г. до 1254,2 на 100 тыс. населения в 2018 г.).

В Калининградской области отмечается максимальный прирост общей заболеваемости психическими расстройствами непсихотического характера среди населения 60 лет и старше (на 49,5%), а наибольшая убыль — в Вологодской области (–14,5%).

Таблица 40

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ВСЕМИ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

(кроме заболеваний, связанных с употреблением психоактивных веществ)

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	834 084	845 056	860 417	2767,8	2739,1	2755,4	–0,4
Северо-Западный федеральный округ	87 418	90 554	95 216	2914,8	2947,8	3061,5	5,0
Республика Карелия	6363	6130	6454	4665,7	4401,9	4587,1	–1,7
Республика Коми	5048	5600	5908	3483,7	3747,1	3890,0	11,7
Архангельская область	7323	7853	8454	3036,1	3182,9	3387,7	11,6
Ненецкий АО	229	221	246	3872,5	3541,1	3835,4	–1,0
Вологодская область	8385	8150	8205	3354,9	3190,7	3176,2	–5,3
Калининградская область	3877	3823	4448	1921,1	1837,0	2106,9	9,7
Ленинградская область	9931	9968	11341	2432,5	2375,8	2664,9	9,6
Мурманская область	4036	3862	4141	3084,9	2886,0	3060,1	–0,8
Новгородская область	4347	4539	4112	2931,1	3014,0	2709,6	–7,6
Псковская область	2695	2844	2319	1712,1	1786,0	1445,9	–15,6
г. Санкт-Петербург	35184	37564	39588	2996,6	3121,2	3247,4	8,4

Таблица 41

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХОЗАМИ И СЛАБОУМИЕМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	429 564	432 601	429 722	1425,4	1402,2	1376,2	–3,5
Северо-Западный федеральный округ	50 999	51 867	52 190	1700,5	1688,4	1678,1	–1,3
Республика Карелия	3462	3379	3203	2538,5	2426,4	2276,5	–10,3
Республика Коми	2306	2474	2505	1591,4	1655,4	1649,4	3,6
Архангельская область	3925	4046	4034	1627,3	1639,9	1616,5	–0,7
Ненецкий АО	133	140	134	2249,1	2243,2	2089,2	–7,1
Вологодская область	3806	4137	4125	1522,8	1619,6	1596,8	4,9
Калининградская область	2336	2148	2217	1157,5	1032,1	1050,1	–9,3
Ленинградская область	6542	6473	7025	1602,4	1542,8	1650,7	3,0
Мурманская область	2378	2196	2319	1817,6	1641,0	1713,7	–5,7
Новгородская область	2394	2592	2150	1614,2	1721,2	1416,7	–12,2
Псковская область	1336	1436	1313	848,7	901,8	818,6	–3,5
г. Санкт-Петербург	22381	22846	23165	1906,2	1898,3	1900,2	–0,3

Таблица 42

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ СОСУДИСТОЙ ДЕМЕНЦИЕЙ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	123 279	124 547	122 383	409,1	403,7	391,9	–4,2
Северо-Западный федеральный округ	15 415	15 085	15 737	514,0	491,1	506,0	–1,6
Республика Карелия	1159	959	849	849,8	688,6	603,4	–29,0
Республика Коми	631	687	696	435,5	459,7	458,3	5,2
Архангельская область	1339	1409	1379	555,1	571,1	552,6	–0,5
Ненецкий АО	46	52	19	777,9	833,2	296,2	–61,9
Вологодская область	900	1055	1106	360,1	413,0	428,1	18,9
Калининградская область	638	461	560	316,1	221,5	265,3	–16,1
Ленинградская область	2415	2321	2518	591,5	553,2	591,7	0,0
Мурманская область	958	890	905	732,2	665,1	668,8	–8,7
Новгородская область	653	644	681	440,3	427,6	448,7	1,9
Псковская область	382	360	480	242,7	226,1	299,3	23,3
г. Санкт-Петербург	6294	6247	6544	536,1	519,1	536,8	0,1

Таблица 43

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ШИЗОФРЕНИЕЙ, ШИЗОТИПИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ И ШИЗОАФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ, АФФЕКТИВНЫМИ ПСИХОЗАМИ С НЕКОНГРУЭНТНЫМ АФФЕКТУ БРЕДОМ СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	126 645	125 285	125 868	420,2	406,1	403,1	–4,1
Северо-Западный федеральный округ	10 893	11 353	11 669	363,2	369,6	375,2	3,3
Республика Карелия	528	530	556	387,2	380,6	395,2	2,1
Республика Коми	553	597	627	381,6	399,5	412,8	8,2
Архангельская область	772	822	834	320,1	333,2	334,2	4,4
Ненецкий АО	4	5	7	67,6	80,1	109,1	61,3
Вологодская область	902	901	880	360,9	352,7	340,7	–5,6
Калининградская область	607	715	687	300,8	343,6	325,4	8,2
Ленинградская область	833	878	1221	204,0	209,3	286,9	40,6
Мурманская область	580	504	542	443,3	376,6	400,5	–9,7
Новгородская область	635	803	699	428,2	533,2	460,6	7,6
Псковская область	266	268	234	169,0	168,3	145,9	–13,7
г. Санкт-Петербург	5213	5330	5382	444,0	442,9	441,5	–0,6

Таблица 44

ОБЩАЯ ЗАБОЛЕВАЕМОСТЬ ПСИХИЧЕСКИМИ РАССТРОЙСТВАМИ НЕПСИХОТИЧЕСКОГО ХАРАКТЕРА СРЕДИ НАСЕЛЕНИЯ 60 ЛЕТ И СТАРШЕ В СУБЪЕКТАХ СЗФО

Регион	Абсолютные значения			На 100 тыс. населения 60 лет и старше			Темп прироста 2018/2016, %
	2016	2017	2018	2016	2017	2018	
РОССИЙСКАЯ ФЕДЕРАЦИЯ	366 562	374 068	391 629	1216,4	1212,5	1254,2	3,1
Северо-Западный федеральный округ	33 882	36 004	40 241	1129,7	1172,0	1293,9	14,5
Республика Карелия	2815	2692	3193	2064,1	1933,1	2269,4	9,9
Республика Коми	2630	3007	3286	1815,0	2012,1	2163,6	19,2
Архангельская область	3186	3603	4196	1320,9	1460,3	1681,4	27,3
Ненецкий АО	84	71	107	1420,5	1137,6	1668,2	17,4
Вологодская область	4406	3836	3893	1762,9	1501,8	1507,0	–14,5
Калининградская область	1300	1423	2033	644,2	683,8	963,0	49,5
Ленинградская область	3216	3338	4032	787,7	795,6	947,4	20,3
Мурманская область	1580	1596	1738	1207,7	1192,6	1284,3	6,4
Новгородская область	1540	1446	1433	1038,4	960,2	944,3	–9,1
Псковская область	1059	1098	1006	672,8	689,5	627,2	–6,8
г. Санкт-Петербург	12 066	13 894	15 324	1027,7	1154,5	1257,0	22,3

Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы

Сборник методических рекомендаций

Выпуск 2

Корректор *Л. Н. Николаева*

Оригинал-макет изготовлен ООО «ИПК «КОСТА»
С.-Петербург, Новочеркасский пр., д. 58, офис 413
(812) 445-10-02

Подписано в печать 02.12.2019. Формат $70 \times 100^{1}/_{16}$
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Minion Pro
Объем 29 п. л. Тираж 500 экз. Заказ № 95

Отпечатано в типографии ООО «ИПК БИОНТ»
196026, Санкт-Петербург, В.О., Средний пр., д. 86

ISBN 978-5-91258-435-0

Во второй выпуск сборника включены методические рекомендации, подготовленные сотрудниками Национального исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева в 2019 году. Работа посвящена современным и инновационным методам диагностики, лечения и реабилитации больных с психическими и наркологическими расстройствами. Методические рекомендации освещают алгоритмы диагностики и лечения, организационные и содержательные аспекты терапии и психосоциальной реабилитации пациентов психиатрического и наркологического профиля.