

№ 03 (63) 2014

ПСИХИАТРИЯ PSYCHIATRY

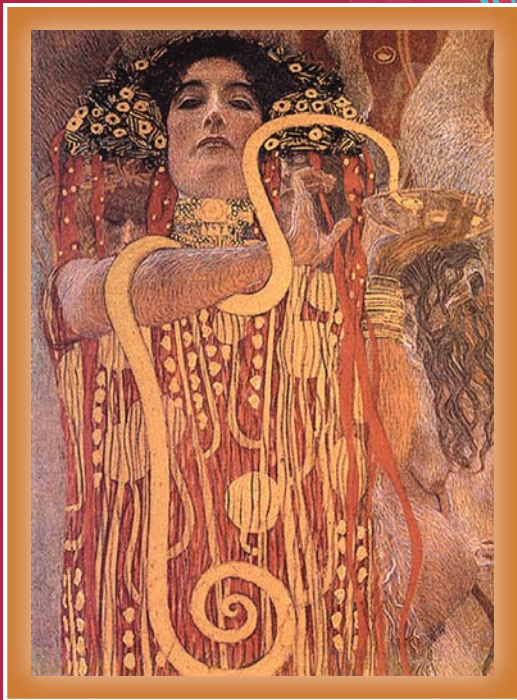
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ПСИХИАТРИИ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ

НАШЕ
НАСЛЕДИЕ



ISSN 1683-8319



А. С. Сидоров

psychiatry

Редколлегия журнала «Психиатрия»

Главный редактор — Тиганов Александр Сергеевич, директор Научного центра психического здоровья РАМН, академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Заместитель главного редактора — Михайлова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, Москва;

Ответственный секретарь — Абрамова Лилия Ивановна, доктор медицинских наук, Москва.

Редакционный совет

Бохан Николай Алексеевич — академик РАН, доктор медицинских наук, Томск;

Зайцев Олег Семенович — доктор медицинских наук, Москва

Карпов Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, Москва;

Крылов Владимир Иванович — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Мачюлис Валентинас — кандидат медицинских наук, Вильнюс, Литва;

Середенин Сергей Борисович — академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Скугаревский Олег Алексеевич — доктор медицинских наук, профессор, Минск, Беларусь;

Сукиасян Самвел Грантович — доктор медицинских наук, профессор, Ереван, Армения;

Фильц Александр Орестович — доктор медицинских наук, профессор, Львов, Украина;

Шамрей Владислав Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Шюркуте Алдона — кандидат медицинских наук, доцент, Вильнюс, Литва.

Члены редакционной коллегии

Брусов Олег Сергеевич — кандидат биологических наук, Москва;

Гаврилова Светлана Ивановна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Ениколопов Сергей Николаевич — кандидат психологических наук, Москва;

Изнак Андрей Федорович — доктор биологических наук, профессор, Москва;

Калинин Владимир Вениаминович — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Ключник Татьяна Павловна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Копейко Григорий Иванович — кандидат медицинских наук, Москва;

Мазаева Наталья Александровна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, Москва;

Незнанов Николай Григорьевич — доктор медицинских наук, профессор, Санкт-Петербург;

Пантелеева Галина Петровна — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Симашкова Наталья Валентиновна — доктор медицинских наук, Москва;

Смулевич Анатолий Болеславович — академик РАН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Солохина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, Москва

СОДЕРЖАНИЕ

Вопросы клинической и биологической психиатрии

*К вопросу методологии научных исследований в психиатрии*_ Тиганов А.С., Ключник Т.П. 5

Материалы научной конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского, 20 мая 2014 года, Москва

*Клинико-психопатологические особенности бредаобразования и формирования фабулы депрессивного бреда при эндогенных депрессиях*_ Юматова П.Е. 8

*Гиперкинетический синдром при детском аутизме и вследствие раннего органического поражения центральной нервной системы у детей*_ Лобачева М.В. 13

*Концептуальные идеи А.В. Снежневского и психопрофилактика в раннем детском возрасте*_ Иванов М.В., Козловская Г.В. 18

Тезисы докладов научной конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского 21

Научные обзоры

*Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии*_ Сюняков Т.С. 73

Творчество и психическое здоровье Колонка главного редактора

*Гленн Гульд (1932–1982)*_ Тиганов А.С. 88

Памятные даты

*Арнольд Пик (1851–1924)*_ Федорова Я.Б. 92

Некрологи

Памяти Мэллы Яковлевны Цуцульковской 96

Информация

*Актуальные вопросы диагностики расстройства аутистического спектра и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии)*_ Гаджиева Н.Р., Павличенко А.В., Кабоснидзе К.Е. 99

*Расширение дофаминовой гипотезы: современные тенденции в биологической терапии шизофрении (обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии, 5–9 октября 2013 г., Барселона, Испания)*_ Алфимов П.В., Симонян В.Г. 105

По страницам зарубежных журналов

По страницам зарубежных журналов 111



contents



Problems of Clinical and Biological Psychiatry

Methodology of scientific studies in psychiatry. State of the problem Tiganov A.S., Klyushnik T.P. 5



Materials of the Scientific Conference of Young Scientists Devoted to the 110th Anniversary of Andrey Vladimirovich Sneznevsky, 20 May 2014, Moscow

Clinical-psychopathological specificities of delusion formation and formation of the plot of depressive delusion in endogenous depressive disorders Yumatova P.Ye. 8

Hyperkinetic syndrome in child autism Lobacheva M.V. 13

Conceptual ideas of A.V. Sneznevsky and psychoprophylaxis in early childhood Ivanov M.V., Kozlovskaya G.V. 18

_Abstracts of the Scientific Conference of Young Scientists Devoted to the 110th Anniversary of Andrey Vladimirovich Sneznevsky. 21



Scientific Reviews

Molecular genetics and pharmacogenetics of bipolar disorder: the overview of proceedings of the 26th ECNP Congress Syunyakov T.S. 73



Creative Genius and Mental Health A Column of Chief Editor

Glenn Gould (1932–1982) Tiganov A.S. 88



Memorable Date

Arnold Pick (1851–1924) Fedorova Y.B. 92



Obituary

_Tsutsulkovskaya M.Y. 96



Information

Advances in Autistic Spectrum Disorder and ADHD (according to the proceedings of the 26st European College of Neuropsychopharmacology) Hajiyeva N.R., Pavlichenko A.V., Kabosnidze K.Je. 99

The evolution of the dopamine hypothesis: new perspective in the treatment of schizophrenia (according to the proceedings of the 26st European College of Neuropsychopharmacology) Alfimov P.V., Symonyan V.G. 105



Foreign Press Digest

Foreign press digest. 111

Учредители:

**ФГБУ «Научный центр психического здоровья» Российской академии медицинских наук
ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.

Свидетельство о регистрации СМИ:
ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г.
Выходит 4 раза в год.
Все статьи рецензируются.

Журнал включен в перечень научных и научно-технических изданий РФ, рекомендованных для публикации результатов докторских диссертационных исследований.

Издатель: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Дизайнер

Самадашвили Леван Отарович

Верстальщик

Трубачев Максим Петрович

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Менеджер рекламных проектов

Нуртдинова Элина Раисовна

Адрес издательства:

119048, г. Москва, ул. Усачева д. 62, стр. 1, оф. 6

Телефон/факс: (499)245-45-55

Сайт: www.medagency.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции: 115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, ул. Усачева д. 62, стр. 1, оф. 6;
- либо сделав заявку по
e-mail: miarubl@mail.ru
или по телефону: (499)245-45-55

Подписка на 1-е полугодие 2015 г.

Подписной индекс:

- в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.e-library.ru.

Подписано в печать 01.02.2015

Формат 60x90/8

Бумага мелованная

УДК 616.89

К вопросу методологии научных исследований в психиатрии

Тиганов А.С., Ключник Т.П.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



5

Представлен анализ современного комплекса методологических принципов и подходов в научной психиатрии. Показано расширение задач и модернизация клинического метода исследования, перспективы решения мало изученных проблем общей психопатологии (атипичные и диссоциированные синдромы, состояния дефекта и негативные расстройства), значение патокинеза и патоморфоза синдромов. Определена значимость патопсихологических исследований на современном этапе развития психиатрии. Обсуждается роль новых технологий и достижений в области фундаментальных нейронаук, значимых для понимания механизмов функционирования мозга. Подчеркнута необходимость анализа и интеграции данных различных исследований (генетических, биохимических, иммунологических, физиологических, морфологических и т.д.) для создания новых диагностических подходов с использованием биомаркеров и для определения новых терапевтических мишеней.

Ключевые слова: психиатрия; нейронауки; методология; мультидисциплинарные исследования; биомаркеры.

The analysis of current complex of methodological principles and approaches in scientific psychiatry was presented. The extension of tasks and modernization of the clinical method of investigation, the prospects of solution of little-studied problems in general psychopathology (atypical and dissociated syndromes, states of defect and negative disorders) were shown, as well as the importance of pathokinesis and pathomorphosis of syndromes. The significance of pathopsychological investigations at the current stage of the development of psychiatry was determined. The role of new technologies and achievements in the field of fundamental neurosciences significant for understanding the mechanisms of brain function was discussed. The necessity of analysis and integration of various studies data (genetic, biochemical, immunological, physiological, morphological etc.) for creation of new diagnostic approaches with the use of biomarkers and for determination of new therapeutic targets was emphasized.

Keywords: psychiatry; neurosciences; methodology; multidisciplinary studies; biomarkers.

Методология научных исследований в психиатрии, как и в любой другой дисциплине, включает комплекс принципов и подходов, которыми руководствуются исследователи в научных поисках. По сравнению с другими областями медицинских наук методология научных исследований в психиатрии представляется более сложной, что связано в первую очередь с особенностями самой дисциплины.

Вместе с тем в психиатрии, как и в любой другой медицинской дисциплине, присутствуют такие понятия, как симптом, синдром, болезнь, ее стадия и тип течения. В течение длительного периода времени в психиатрии использовался преимущественно клинический метод исследования. Этот метод позволил понять сущность клинического проявления большинства психических заболеваний, проследить закономерности их течения и исхода.

Если в прошлом общая психопатология (К. Ясперс) расценивалась как «теория психиатрии» или введение в психиатрию, то в настоящее время оценка этого раздела дисциплины кардинально изменилась. В настоящее время точная квалификация психопатологического синдрома необходима не только для адекватной диагностики заболевания, а исследование смены синдромов для решения вопросов прогрессивности и регрессивности состояния, но также для оценки эффективности психофармакологических средств и широкого круга биологических исследований в психиатрии.

В общей психопатологии и клинических проявлениях психических заболеваний еще остается значительное число белых пятен — малоизученных проблем, которые затрудняют выполнение научных задач, а также ограничивают возможности практической психиатрии.

Так, в общей психопатологии все чаще фигурируют понятия типичных и атипичных синдромов, хотя разграничение их достаточно спорно, а проблема синдромов-эталонов, гармонично завершенных синдромов, нередко является в значительной степени субъективной оценкой психиатров. Не менее сложным представляется и понятие деформированных синдромов где, несмотря на сохранность основных параметров симптомокомплекса, те или иные признаки могут противоречить классической конструкции синдрома.

Смешанные состояния также продолжают оставаться синдромами, вызывающими вопросы, причем речь идет не только о классических смешанных состояниях при аффективной патологии, но и о диссоциированных картинах, где в структуре синдрома наблюдаются расстройства более тяжелых регистров, не совпадающие по своему содержанию с полюсом аффекта.

Одной из наиболее спорных и противоречивых проблем остается проблема негативных расстройств, дефекта. Подходы к изучению психопатологии и клиники негативных расстройств различны и трудно сопостави-

мы. Представители разных психиатрических школ затрудняются даже в определении дефекта и негативных расстройств, а также различно оценивают возможность их компенсации и обратного развития.

Изучение психопатологии практически невозможно без исследования патокинеза — динамики синдромов. Этот раздел общей психопатологии является филигранной моделью трансформации синдромов, феноменологическая сущность которых в ряде случаев представляется недостаточно изученной; вместе с этим при исследовании патокинеза создается представление о значении этих трансформаций для определения прогрессивности психоза или диагностики заболевания, а в ряде случаев и локализации патологического процесса.

Среди других по-прежнему актуальных направлений клинических исследований следует отметить изучение отдельных форм ответа на терапевтические вмешательства и поиск клинических предикторов ответа.

Кроме того, достаточно актуальными представляются исследования патоморфоза в связи с тем, что под влиянием различных социально-биологических факторов и новейших средств терапии меняются проявления, течение и исходы психических заболеваний.

Среди дисциплин, помогающих понять сущность ряда психопатологических расстройств, следует отметить патопсихологию, причем научные психологические подходы оказываются адекватными и результативными лишь в случаях, когда психолог понимает, к какой научной парадигме относятся выбранные им психологические инструментари и какие задачи в этом случае могут быть решены. Психологические исследования позволяют констатировать не только разрушенные патологическим процессом звенья психической деятельности, но и определить ее сохранившиеся функции. Если психопатологи выявляют закономерности проявления нарушенных психических процессов, то экспериментальные психологические исследования должны ответить на вопрос, как нарушено течение (структура) самих психических процессов.

Все вышесказанное определяет значимость клинических и патопсихологических исследований на современном этапе развития психиатрии. Вместе с тем необходимо отметить, что за последние годы сфера интересов в этой области медицины значительно изменилась, сместившись в область биологических исследований. Это произошло благодаря появлению новых технологий и достижению значительных успехов в области фундаментальных нейронаук, которые приблизили нас к пониманию механизмов функционирования мозга. Одной из главных задач современной биологической психиатрии является понимание механизмов, посредством которых те или иные нейробиологические изменения приводят к развитию психического заболевания. Для решения этой задачи требуется анализ и интеграция данных различных исследований (генетических, биохимических, иммунологических, физиологических, морфологических и т.д.).

В настоящее время психические расстройства рассматриваются как результат взаимодействия наследственности, средовых и социальных факторов.

Исследователи исходят из того, что психические расстройства полигенны, т.е. связаны с изменением в целом ряде генов (включая гены нейротрансмиттеров, переносчиков, иммунной системы, гены нейротрофических факторов, факторов транскрипции, некодирующие регуляторы экспрессии и др.). Исследования свидетельствуют о сложном и неоднозначном влиянии генетических факторов: болезнь может быть обусловлена совокупностью незначительных эффектов различных генетических вариаций, ни одна из которых в отдельности не приводит к расстройству; в других случаях заболевание может определяться разнообразными единичными генными мутациями.

Генетические факторы рассматриваются лишь в качестве предрасполагающих факторов риска. При этом гены определяют только часть риска для развития психического расстройства. Генетическая предрасположенность реализуется путем сложных взаимодействий с окружающей средой, механизмы которых до конца не исследованы, причем способность этих средовых факторов увеличивать риск развития заболевания может изменяться в течение жизни.

Понимание механизмов влияния определенных генетических вариаций на изменения в белках, клетках и нейронных сетях, приводящих к нарушению функционирования нервной системы и развитию тех или иных симптомов психического расстройства, позволит создать новые диагностические подходы, а также определить новые терапевтические мишени. Одной из задач в рамках этого направления является также объяснение негенетических рисков развития психических нарушений.

Показано также, что конкретные генетические особенности могут быть связаны с отсутствием эффекта психофармакотерапии: разработаны алгоритмы персонализированного выбора антидепрессантов и нейролептиков по результатам фармакогенетического тестирования.

В настоящее время мы еще очень далеки от интегрального понимания нейробиологических механизмов психических заболеваний. Но те или иные отклонения, выявляемые различными исследователями, могут служить в качестве биомаркеров (биологических индикаторов) патологических процессов. Биомаркеры могут включать генетические мутации, измененный уровень определенного белка или метаболита в крови или спинномозговой жидкости, а также аномалии мозга, выявляемые при нейровизуализации и т.д. И хотя до сих пор не выявлены валидные биомаркеры, специфичные лишь для психических расстройств, существуют некоторые молекулярные маркеры, общие для психических и других заболеваний; они отражают наличие общих молекулярных сетей и находят свое применение при обследовании пациентов. Обнаружение биомаркеров может помочь предсказать риск развития психического заболевания, способствовать установлению диагноза, использоваться в мониторинге, выборе терапевтической стратегии и оценке эффективности терапии.

Очевидно, что для диагностики заболевания, в том числе психического, единичного биомаркера недостаточно, однако комбинация ряда биомаркеров может

способствовать решению этой задачи. Такой набор маркеров может состоять из генетической вариации выходящего за пределы контрольного диапазона количества определенного белка или метаболита в крови или других биологических жидкостях, особой нейровизуализационной картины и т.д.

Дальнейшее расширение исследований биомаркеров заболеваний, вероятно, позволит использовать их также для раннего распознавания начала болезни, прогрессирования, рецидива, ремиссии и восстановления.

Биологический подход может способствовать решению некоторых вопросов общей психопатологии, своеобразных белых пятен (атипичные, деформированные синдромы, смешанные состояния, проблема патокинеза, проблема негативных расстройств и др.).

Решение этих вопросов требует анализа генетических, нейробиологических и психологических факторов. Необходимо также учитывать влияние внешних факторов, которые на определенных критических этапах развития в течение жизни могут быть возможными точками уязвимости или, напротив, устойчивости при взаимодействии среды и генов.

В современной психиатрии неотъемлемой частью научных исследований является использование шкал для оценки различных видов психотической симптоматики (психопатологических расстройств, тревоги, негативных состояний), а также шкалы оценки психического статуса и шкалы для оценки отдельных симптомов и синдромов. Такие шкалы особенно часто применяются при исследовании шизофрении и аффективных психозов: шкала выраженности позитивных, негативных и общих психопатологических расстройств PANSS, шкала выраженности депрессивных расстройств, а также специальные шкалы, используемые в пограничной гериатрической и детской психиатрии.

Хотя в настоящее время эти шкалы получили широкое распространение в психиатрии и их применение не ограничивается научными исследованиями, следует помнить, что они служат лишь дополнением к психопатологическому и клиническому исследованию, и это определяет их место в сложной мозаике обследования больного. В последние годы появилось большое число критических замечаний в адрес этого клинического метода обследования.

Необходимо отметить, что использование оценочных психометрических шкал не всегда оптимально и для клинико-биологических разработок: в ряде случаев более эффективным оказывается исследование взаимосвязи биологических параметров с такими показателями психической деятельности человека, как ког-

нитивные функции, эмоции, память, социальные взаимодействия, обучение и т.д., т.е. с показателями, более тесно связанными с нейробиологией мозга.

Среди важнейших методов исследования прочно заняла свое место нейровизуализация — совокупность прижизненных методов, позволяющих оценить структурно-функциональные характеристики головного мозга (структурная и функциональная магнитно-резонансная томография), метаболических, в том числе медиаторных, параметров (позитронно-эмиссионная, магнитно-резонансная томография).

Несомненна научная значимость электроэнцефалографии (ЭЭГ) как одного из важнейших методов исследования патогенеза психических заболеваний. В биологической психиатрии активно исследуются нейрофизиологические механизмы психических нарушений, функциональные состояния мозга, а также механизмы действия психотропных средств. Изменения на ЭЭГ, как правило, не обладают выраженной нозологической специфичностью и чаще всего сводятся к замедлению, упрощению, десинхронизации ЭЭГ, а также нарушению нормальной пространственной структуры и появлению патологических волновых форм. Однако сопоставление этих данных с результатами различных методов исследования — магнитно-резонансной и позитронно-эмиссионной томографии, молекулярными маркерами и нейропсихологическими данными и др. — позволит интегрировать уровни функционирования от клеточных сетей нейронов и поведения до понимания основы психических заболеваний.

Перечисленные методы имеют различное значение для обследования лиц, страдающих психическими заболеваниями. Среди них избираются те методики, которые необходимы для решения вопросов патогенеза и помогают понять суть биологических процессов общего и частного характера.

Завершая анализ подходов и методологических приемов научных исследований в психиатрии на современном этапе ее развития, еще раз необходимо отметить существенное расширение их спектра и значительное увеличение объема биологических исследований. Не вызывает сомнения, что результаты совместных клинических, патопсихологических и междисциплинарных биологических исследований позволят в будущем не только приблизиться к пониманию реальной картины нейробиологии синдромов, но также существенно расширят возможности в плане диагностики, раннего выявления и профилактики психических заболеваний, а также создадут основу новых терапевтических подходов, основанных не только на клинических, но и на индивидуальных биологических факторах.

Тиганов Александр Сергеевич — академик РАН, профессор, директор Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: tiganov-as@ncpz.ru

Клюшник Татьяна Павловна — профессор, доктор медицинских наук, заведующая лабораторией нейробиологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: klushnik2004@mail.ru

УДК 616.89-008.454

Клинико-психопатологические особенности бредообразования и формирования фабулы депрессивного бреда при эндогенных депрессиях

Юматова П.Е.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



8

Обследовано 94 больных женского пола, состояние которых определялось картиной эндогенной бредовой депрессии с различным содержанием галотимного депрессивного бреда. На основании анализа тематического содержания депрессивного бреда и его взаимосвязи с механизмами бредообразования, клинико-психопатологической структурой бредовой депрессии описано четыре варианта бредовых расстройств, различающихся также условиями формирования фабулы депрессивного бреда, степенью реальности событий, включенных в содержание депрессивных идей и характером реального участия в них больных. Бредообразование депрессивных идей происходило по закономерностям интеллектуального бреда воображения (1-я группа больных), наглядно-образного бреда воображения (2-я группа больных), по механизмам несистематизированного интерпретативного бреда (3-я группа больных) или по смешанным механизмам бредообразования с картиной несистематизированного интерпретативного бреда в сочетании с различными видами бреда воображения (4-я группа больных). Установлена взаимосвязь механизмов бредообразования депрессивных идей с психопатологической и феноменологической оценкой собственно депрессивных симптомов в картине бредовой депрессии в различных группах больных. Обсуждается клинико-психопатологическая неоднородность бредовых депрессий, их диагностическое значение для определения динамики и прогноза.

Ключевые слова: эндогенная депрессия; депрессивный бред; механизмы бредообразования; депрессивные симптомы; феноменология; психопатология.

A total of 94 patients (all females) were examined, the state of whom was determined by the clinical picture of endogenous depressive disorder with various contents of holotypic depressive delusion. Based on the analysis of thematic content of depressive delusion, its interconnection with the mechanisms of delusion formation, and clinical-psycho-pathological structure of delusional depressive disorder, four variants were described. These variants also differed as to the conditions of formation of depressive delusion plot, the degree of reality of events, included in the contents of depressive ideas, and the character of real participation of patients in them. Delusion formation of depressive ideas took place in accordance with regularities of intellectual delusion of imagination (1st group of patients), clear visual delusion of imagination (2nd group of patients), according to the mechanisms of non-systematized interpretation delusions (3rd group of patients), or mixed mechanisms of delusion formation with the clinical picture of non-systematized interpretation delusion in combination with various types of delusion of imagination (4th group of patients). Interconnection between the mechanisms of delusion formation of depressive ideas with psychopathological and phenomenological evaluation of depressive symptoms proper in the clinical picture of delusional depressive disorder in various groups of patients was established. The clinical-psycho-pathological heterogeneity of delusional depressions is discussed, as well as their diagnostic importance for the determination of dynamics and prognosis.

Keywords: endogenous depressive disorder; depressive delusion; mechanisms of delusion formation; depressive symptoms; phenomenology; psychopathology.

Высокая частота бредовых депрессий, их клинико-психопатологический полиморфизм, высокий суицидальный риск, а также проблемы выбора методов терапии объясняют неослабевающий интерес к их изучению. Несмотря на то что депрессивный (галотимный) бред издавна описывали в рамках циклотимной депрессии [3, 4, 19], считая его «характерным бредовым феноменом» для депрессивного расстройства [1, 5, 6, 13], вопросы клинической и психопатологической дифференциации депрессивных бредовых расстройств

в картине депрессий остаются недостаточно разработанными.

Многие авторы посвящали свои исследования изучению именно тематики бреда, взаимосвязи его с глубиной и типологической картиной депрессии, анализировали степень психологической понятности бредового сюжета [7, 9, 10, 12]. Уделялось больше внимания клиническому описанию депрессивного бреда [11, 14], а научный анализ механизмов бредообразования проводился гораздо реже. Бредовая депрессия в МКБ-10

и DSM-IV-TR традиционно классифицируется как подтип депрессивного расстройства с психотическими симптомами, лишь предлагается дифференцировать бредовые симптомы на конгруэнтные и неконгруэнтные аффекту. В DSM-V с учетом дополнительных характеристик — доменов (генетических, нейроэндокринных, биохимических) — рассматривается вопрос о вынесении психотической депрессии в отдельную самостоятельную нозологическую единицу [15, 16, 18, 20], при этом клиническим признакам формирования бредовой депрессии уделяется меньше внимания. Между тем познание механизмов формирования депрессивного бреда, его развития в динамике, изучение взаимосвязи депрессивных бредовых идей со структурой собственно депрессивного состояния может иметь важное диагностическое и прогностическое значение и определять целесообразный выбор оптимальных методов лечения.

Цель исследования: определить клинико-психопатологические особенности тематического содержания и структуры бредовых депрессивных идей и проанализировать их взаимосвязь с клинико-типологическими характеристиками депрессивных расстройств в картине бредовых депрессий.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось в отделе по изучению эндогенных психических заболеваний и аффективных состояний ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН. Обследовано 94 больных женского пола в возрасте от 18 до 55 лет, средний возраст — 32,6 лет. Состояние больных определялось картиной эндогенной бредовой депрессии с различным содержанием галотимного депрессивного бреда. В картине бредовых депрессий обязательным являлось наличие идей самообвинения, самоуничужения, малоценности, вины. Депрессивные бредовые идеи выступали как симптомы эндогенной депрессии, т.е. были конгруэнтными депрессивному аффекту по содержанию и по механизмам развития. По нозологической оценке у 53 больных диагностирован аффективный психоз (МДП), у 41 человека — приступообразная шизофрения. Бредовые депрессивные состояния у исследуемых больных по МКБ-10 соответствовали критериям биполярного аффективного расстройства (F31.5) и рекуррентного депрессивного расстройства (F33.3) с психотическими симптомами, а также рубрикам постшизофренической депрессии (F20.4).

В работе использовались клинико-психопатологический, клинико-anamnestический и психометрический методы исследования с учетом международной оценочной шкалы депрессий Гамильтона (HDRS, 21 пункт) и шкалы DAS (Delusional Assessment Scale), разработанной B.S. Meyers и соавт. для оценки депрессивного бреда [17].

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Дифференцированный подход к анализу тематического содержания депрессивного бреда и его взаимосвязи с механизмами бредообразования, клинико-психопато-

логической структурой бредовой депрессии показал различия изученных параметров в разных группах больных. С учетом этих особенностей оказалось возможным выделить четыре группы больных, состояние которых различалось условиями формирования фабулы депрессивного бреда, степенью реальности событий, включенных в содержание депрессивных идей, и характером реального участия в них больных. Бредообразование депрессивных идей происходило по типу интеллектуального бреда воображения (1-я группа больных), наглядно-образного бреда воображения (2-я группа больных), по механизмам несистематизированного интерпретативного бреда (3-я группа больных) или по типу смешанных механизмов бредообразования с полиморфной картиной несистематизированного интерпретативного бреда в сочетании с различными видами бреда воображения (4-я группа больных).

Первая группа больных включала 46 человек, средний возраст 34,9 года. Механизм развития депрессивных бредовых идей осуществлялся преимущественно на идеаторном уровне их формирования *по типу интеллектуального бреда воображения*, а источником их тематического содержания являлись реальные события негативного характера в анамнезе (разрыв любовных отношений, неудачи на работе или в учебном процессе). Эти события возникали непосредственно в ближайшем окружении (на работе, в семье) и носили конкретный бытовой характер. При этом в действительности больные не принимали непосредственного участия в их происхождении, а сами события не несли в себе в то время психогенного значения для пациента.

Депрессии развивались аутохтонно, вне связи во времени с указанными событиями, не имели психогенного содержания. Типологически депрессии характеризовались как тоскливо-заторможенные и апато-динамические. Признаки витальности (суточные колебания, телесный характер ощущения подавленности) были выражены в значительной степени и проявлялись с самого начала депрессивного состояния. Суицидальные мысли не сопровождалась тенденцией к их реализации в поведении. Они возникали эпизодически, не выходили за пределы пессимистических рассуждений с переживаниями бесперспективности существования и нежеланием жить.

Проявления депрессии сопровождалась симптомами астенизации и деперсонализации, обусловленными наличием депрессивного аффекта, с сосредоточенностью на субъективно переживаемом чувстве собственной измененности, ослаблении мыслительных способностей, ущербности психического функционирования, приводящих к пониженной самооценке. К ним практически одновременно присоединялись идеи никчемности, несостоятельности и самобичевания. Переживания заниженной самооценки поначалу носили сверхценный характер, но в последующем видоизменялись до бредового уровня, оставаясь конгруэнтными депрессивному аффекту как по содержанию, так и по механизму бредообразования. Их становление сопровождалось интенсивным анализом прошлого с явлениями депрессивной

гипермнезии и ретроспективной детализацией событий реальной неблагоприятной ситуации в прошлом с их актуализацией для больного в настоящем времени и бредовой оценкой.

Собственно депрессивные идеи характеризовались бредом самоуничтожения и самообвинения с присоединением идей «заслуженного наказания», по фабуле связанных с перипетиями прошлых неблагоприятных событий. Бредовые построения развивались по механизмам интеллектуального бреда воображения, преподносились с полной убежденностью, были лишены логического обоснования, носили упорный характер и не поддавались коррекции. Фабула указанных бредовых идей, несмотря на полную убежденность в них, не имела достаточной систематизации, доказательного обоснования ее положений, преподносилась как необсуждаемая данность и касалась поведения больных в прошлом. Вектор комплекса неполноценности и самоуничтожения, составляющий ядро депрессивного бреда, во всех наблюдениях первой группы всегда исходил от самого больного, был направлен только на самого себя и имел центрифугальный характер [8].

Фабула бреда сосредоточивалась на событиях во круг непосредственного окружения самого больного, касалась его близких родственников, коллег по работе, т.е. была ограничена конкретной бытовой темой. Депрессивные бредовые идеи преимущественно были ориентированы на заниженную самооценку собственных моральных качеств (идеи никчемности, несостоятельности), не наблюдалось их сопровождения вторичными персекуторными идеями (отношения, осуждения, обвинения со стороны), т.е. расширения бредовой тематики не обнаруживалось.

По психометрическим оценкам имело место сочетание высоких значений тяжести депрессии по HDRS (30 баллов и выше) и относительно легкой степени тяжести депрессивных бредовых расстройств по шкале DAS (от 16 до 20 баллов).

Во **второй группе** больных (20 человек, средний возраст 33,3 года) депрессивные бредовые идеи формировались по закономерностям *наглядно-образного бреда воображения* с участием симптомов острого чувственного бреда. Тематика бредовых идей базировалась не на реально существующих негативных событиях в жизни больного, а исходила из симптомов нарушения чувственного восприятия больным вымышленных фактов с большим участием визуального компонента в воображении пациентов.

Депрессия здесь развивалась и формировалась аутохтонно по типу тоскливо-тревожной, в ее картине признаки витальности практически отсутствовали, не были характерны и явления депрессивной деперсонализации. Суицидальный риск был достаточно высок, сопровождался суицидальным поведением, в его мотивах ведущее место занимали депрессивные идеи самобичевания и самообвинения. Пациенты ощущали себя источником бед и несчастий для родных, друзей и окружающих людей, считали, что создают проблемы родным одним своим существованием и должны поэтому избавить их от себя.

Картина бредовой депрессии развивалась практически с первых дней депрессивного состояния. Идеи самообвинения, виновности сразу достигали бредового уровня. В сопровождении аффекта выраженной тревоги и отчаяния в представлениях больных возникали вымышленные идеи о неблагоприятной ситуации, касающейся их семейного или служебного окружения. Больные начинали себя винить в воображаемой болезни близких, мнимых пороках развития малолетних, несуществующих ошибках в работе и т.п. Тревожные опасения за физическое здоровье близких в переживаниях больных сопровождалась яркой визуализацией воображаемых образов. При нарастании тревоги и тревожных опасений тематика бреда углублялась от идей самообвинения до бреда виновности и даже греховности. Содержание бредовых идей редко оставалось монотематичным, обнаруживалась тенденция к их расширению с вовлечением в фабулу бреда все большего числа людей и воображаемых больными фактов и событий, выходило за пределы бытовой темы, приобретая все более масштабный характер, касалось общественных событий местного значения.

Направленность идей вины в картине депрессивного бреда у больных второй группы всегда была ориентирована в настоящее и особенно в будущее. С утяжелением состояния бредовые проявления переходили на более глубокий уровень с присоединением вторичного, а затем и первичного персекуторного бреда в виде идей осуждения, обвинения извне, с ожиданием наказания, тюремного заключения вплоть до развития острого параноида. При этом усложнение бредовых идей сопровождалось мучительным чувством страха, беспокойства с присоединением симптомов бреда преследования, физической расправы, а также идей самооправдания. Персекуторные бредовые идеи сопровождалась нарушением восприятия окружающего с переживанием бредового значения отдельных фактов и событий, угрозы надвигающейся катастрофы для ближайшего окружения пациентов.

В случаях усложнения депрессивного бреда вектор вины, исходящий от больного, менял свою направленность, и больной ощущал себя жертвой очевидной несправедливости со стороны окружающих, направленной извне.

По оценкам психометрических шкал высоким показателям тяжести депрессии по HDRS (34 балла и выше) соответствовали столь же высокие значения оценки глубины бредовых депрессивных расстройств по шкале DAS (от 30 баллов и выше).

В **третьей группе** больных (9 человек, средний возраст 26,3 года) депрессивные бредовые идеи развивались по механизму несистематизированного интерпретативного бреда. Фабула формировалась из содержания имевших место в прошлом событий, происходивших с непосредственным реальным участием в них самих больных.

Депрессии развивались аутохтонно, типологически характеризовались как тоскливо-заторможенные с идеаторной и моторной заторможенностью. В их

структуре определялись выраженные признаки витальности и отчетливый соматовегетативный компонент. Почти одновременно с развитием симптомов депрессивной деперсонализации и переживанием больными собственной измененности (снижение умственных способностей, изменение внешнего вида) в структуре депрессии налицо были идеи заниженной самооценки и самоуничижения.

Поиски причин собственной измененности сопровождалась дальнейшим развитием в картине депрессии явлений депрессивной гипермнезии с усиленным анализом своего поведения в прошлом, реакции на него окружающих и переживанием чувства вины за свои проступки. Свою актуальную несостоятельность больные распространяли на прошлое, расширяли идеи самоосуждения на весь свой жизненный уклад. При этом проявления текущей депрессии они воспринимали как заслуженное наказание за свои реальные проступки, гиперболизируя их негативное значение и подвергая бредовой интерпретации.

Эти бредовые переживания больных носили не пассивный характер, а сопровождалась изменениями в поведении, соответствующими самоосуждению. Больные добровольно увольнялись с работы, прекращали прежние социальные контакты, стремились к уединению, избегали присутствия в общественных местах, выхода на улицу. При этом у них отсутствовала четкая разработка, систематизация и логическая обоснованность этих идей.

Ретроспективная оценка своего прошлого поведения сопровождалась суицидальными мыслями без тенденций к их реализации. Эти мысли носили характер не навязчивого влечения, а абстрактных рассуждений о безвыходности и бесперспективности своего существования и по тематике совпадали с содержанием бредовых идей самоуничижения, приводя к необоснованному логическому предположению, что уход больных из жизни облегчит жизнь их близким.

При дальнейшем развитии бредовой депрессии одновременно с бредовыми идеями депрессивного свойства (никчемности, самообвинения) симптомы заниженной самооценки больных (некрасивая внешность, отличие от других в поведении) начинали сопровождаться первичными персекуторными идеями недепрессивного характера (отношения, преследования), которые усложняли картину бредовой депрессии. Оценка этих идей, как и депрессивных, носила также характер интерпретаций, но без разработанной системы и логических доказательств.

В динамике бредовой депрессии наблюдались транзиторные эпизоды тревожно-боязливой аффекта с чувством страха и актуализацией бредового значения поступков окружающих, психопатологически состояние приближалось к картине abortивного острого параноида с угрозой физической расправы с больным. Вектор вины в данных состояниях носил разнонаправленный характер, исходил как от самого больного, так и от окружающих, был направлен в прошлое, настоящее и, в меньшей степени, в будущее.

По психометрическим оценкам имело место сочетание высоких значений тяжести депрессии по HDRS (30 баллов и выше) и показателей средней тяжести депрессивных бредовых расстройств по шкале DAS (от 24 до 30 баллов).

В **четвертой группе** больных (19 человек, средний возраст 36,1 года) депрессивные бредовые идеи в процессе динамики бредовой депрессии видоизменялись от неразвернутых и несистематизированных интерпретаций в начале депрессии до интеллектуального бреда воображения с последующим доминированием эмоционального бреда воображения на фоне обострения тревожного аффекта, т.е. в этих случаях можно говорить о *смешанном механизме бредаобразования*.

Депрессия прогрессировала аутохтонно, первоначально типологически характеризовалась как тоскливо-заторможенная с явлениями психической анестезии и выраженным соматовегетативным компонентом. Симптомы депрессии развивались постепенно. Депрессивное переживание собственной измененности с самого начала депрессивного состояния сопровождалось сверхценными идеями заниженной самооценки, самоуничижения, а сами признаки депрессивной деперсонализации по механизму неразвернутых несистематизированных интерпретаций начинали трактоваться больными не как результат болезни, а как ретроспективная бредовая заниженная самооценка присущих им от рождения личностных особенностей. При утяжелении идей самообвинения до бредового уровня больные в своих интерпретациях доводили до степени бреда виновности неблагоприятные психогенно значимые для них ситуации в прошлом (смерть или болезнь близкого, реальный разрыв семейных отношений). При этом усиливалась депрессивная гипермнезия деталей прошлых неблагоприятных ситуаций с гиперболизированной оценкой своей несостоятельности, вплоть до бредового характера идей самообвинения. Последние формировались на идеаторном уровне, базировались на воображаемых фактах собственного активного участия в событиях и развивались по механизмам интеллектуального бреда воображения.

Суицидальные мысли и поступки пациентов, обусловленные в начале депрессии тягостным телесным характером собственно депрессивных проявлений, затем начинали детерминироваться бредовыми идеями виновности больных и рассматривались ими как способ облегчения жизни близких людей и избавления их от незаслуженных страданий.

Углубление депрессивной бредовой симптоматики происходило при видоизменении картины депрессии в тоскливо-тревожную. С доминированием тревожно-аффекта происходило смещение акцентов в фабуле депрессивного бреда таким образом, что содержанием бредовых идей виновности становились не прошлые психогенно-значимые для больных реальные ситуации, а несуществующие и воображаемые ими неблагоприятные события в настоящем (мнимая болезнь родных, возможный развод). Столь же актуальные и эмоцио-

нально значимые для пациентов, эти события по-прежнему касались их ближайшего окружения.

В воображении больных их вымышленное участие в несуществующих событиях принимало масштабы неоспоримой вины. На фоне усиления тревоги в картине бредовых расстройств начинали преобладать механизмы эмоционального бреда воображения [2] с интуитивным постижением своей не существующей в действительности вины при соответствующей эмоционально-значимой депрессивной самооценке своих поступков в воображаемой ситуации. Каких-либо признаков визуализации в воображаемых и интуитивно воспринимаемых доказательствах своей убежденности не наблюдалось. При сохраняющемся идеаторном уровне формирования расстройств в бредообразовании значительное место занимал аффективный (тревожный) компонент.

Было характерно, что собственно депрессивные бредовые идеи виновности расширялись за счет вторичных персекуторных идей («заслуженного наказания» со стороны окружающих), но ограничивались только близким кругом лиц. Бредовые идеи не касались угрозы физическому существованию больных. Вектор вины в содержании бредовых расстройств в этих случаях исходил всегда только от больных.

По психометрическим оценкам высокие значения тяжести депрессии по HDRS (30 баллов и выше) пре-

валировали над средними показателями тяжести собственно депрессивных бредовых расстройств по шкале DAS (от 24 до 30 баллов).

ВЫВОДЫ

Формирование конкретной фабулы депрессивного бреда в картине эндогенных депрессий определяется особенностями бредообразования депрессивных бредовых идей.

При формировании фабулы депрессивного бреда источником содержания депрессивных бредовых идей выступают реальные или патологически воображаемые ситуации в жизненном пространстве больных, которые по-разному находят отражение в различных механизмах бредообразования. Механизмы бредообразования, психопатологические особенности и фабула депрессивного бреда взаимосвязаны с клинико-психопатологическими и клинико-типологическими характеристиками собственно депрессивных состояний и их составляющих.

Выявленные закономерности формирования депрессивного бреда с различными механизмами бредообразования указывают на неоднородность клинико-психопатологических и феноменологических проявлений бредовых депрессий и могут определять динамику и прогноз заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. — Берлин: Издательство Т-ва «Врачъ», 1920. — 542 с.
2. Вараваикова М.В. Приступообразная шизофрения с преобладанием бреда воображения: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1994. — 23 с.
3. Гризингер В. Душевные болезни: пер. с нем. — СПб., 1875. — 610 с.
4. Каннабих Ю.В. История психиатрии. — М., 1994. — 415 с.
5. Корсаков С.С. Курс психиатрии. — М., 1893. — 402 с.
6. Крепелин Э. Введение в психиатрическую клинику. — М., 2004. — 216 с.
7. Меграбян А.А. Общая психопатология. — М.: Медицина, 1972. — 288 с.
8. Морозов В.М. Маниакально-депрессивный психоз. Избранные труды. — М.: Медиа-Медика, 2007. — Т. 2. — 215 с.
9. Нуллер Ю.Л., Михаленко И.Н. Аффективные психозы. — Л.: Медицина, 1988. — 329 с.
10. Пападопулос Т.Ф. Острые эндогенные психозы (психопатология и систематика). — М., 1975. — 192 с.
11. Соколова Б.В. Острые парафренические состояния при шизофрении с приступообразным течением: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1971. — 28 с.
12. Тиганов А.С. Аффективные расстройства и синдромообразование // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1999. — № 1. — С. 8–10.
13. Шнайдер К. Клиническая психопатология. — М.: Сфера, 1999. — 236 с.
14. Goodwin F.K., Jamison K.R. Manic-depressive illness, bipolar disorders and recurrent depression. — 2nd ed. — Oxford University Press, 2007. — P. 92–96.
15. Gomez R.G., Fleming S.H. et al. The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 60. — P. 472–478.
16. Keller J., Schatzberg A.F., Maj M. Current issues in the classification of psychotic major depression // Schizophr. Bull. — 2007. — Vol. 33. — № 4. — P. 877–885.
17. Meyers B.S., English J., Gabriele M. et al. for the STOP-PD Study Group. A delusion assessment scale for psychotic major depression: reliability, validity, and utility // Biol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 60. — P. 1336–1342.
18. Rothschild A.J., Benes F., Hebben N. et al. Relationships between brain CT scan findings and cortisol in psychotic and nonpsychotic depressed patients // Biol. Psychiatry. — 1989. — Vol. 26. — P. 565–575.
19. Seglas J. De l'obsession hallucinatoire et de hallucination obsédante // Ann. Med. Psychol. — 1892. — Vol. 15. — № 7. — P. 119–130.
20. Tsuang M., Taylor L. An overview of the genetics of psychotic mood disorders // J. Psych. Res. — 2004. — Vol. 38. — P. 3–15.

Юматова Полина Евгеньевна — младший научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: polyum@mail.ru

УДК 616.89; 616.892

Гиперкинетический синдром при детском аутизме и вследствие раннего органического поражения центральной нервной системы у детей

Лобачева М.В.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



13

Обследовано и клинико-динамически прослежено 60 больных в возрасте 3–15 лет. Из них 41 больной (1-я группа) с детским психотическим аутизмом (инфантильным психозом) и 19 больных (2-я группа) с гиперкинетическим синдромом вследствие раннего органического поражения центральной нервной системы («ядерной» формой СДВГ). Выделенные клинические и патопсихологические маркеры для разных типов гиперкинетических расстройств позволили провести их нозологическую верификацию, разработать дифференцированный маршрут оказания специализированной помощи, социализировать больных.

Ключевые слова: гиперкинетический синдром, детский аутизм, инфантильный психоз, синдром дефицита внимания с гиперактивностью, абилитация.

60 patients aged 3–15 were examined and clinically-dynamically observed. Of them 41 patients (1st group) suffered children's psychotic autism (infantile psychosis) and 19 subjects (2nd group) suffered hyperkinetic syndrome due to early organic lesion of the central nervous system («nuclear» form of ADHD). The revealed clinical and psychopathological markers of various types of hyperkinetic disorders made it possible to carry up their nosological verification, to develop differential route of rendering specialized assistance, and to socialize patients.

Keywords: hyperkinetic syndrome, infantile autism, infantile psychosis, attention deficit/hyperactivity disorder, abilitation.

Гиперкинетическое расстройство (ГР) по МКБ-10 [6] или синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) в DSM-V [12] входят в круг сложных, нерешенных актуальных проблем неврологии, психиатрии в связи с недостаточной изученностью патогенетических механизмов, гетерогенностью, социальной значимостью. По данным популяционных исследований, СДВГ в большинстве регионов мира встречается примерно у 5% детского и 2,5% взрослого населения [4, 12]. СДВГ чаще диагностируется у пациентов мужского, а не женского пола в соотношении 2:1 среди детей и 1,6:1 среди взрослых [12].

Объединенная по феноменологическому принципу на основе качественных описательных характеристик (нарушение внимания, гиперактивность, импульсивность), эта группа расстройств не имеет четко определенных границ, отмечается при нозологически разных заболеваниях, маскируя основную психопатологическую симптоматику [2, 5].

Сопутствующие гиперкинетические расстройства — одни из самых частых коморбидных состояний у пациентов с расстройствами аутистического спектра (РАС), — встречаются в 20–50% случаев в эпидемиологических исследованиях и в 30–80% — в клинических [1, 2, 7, 9, 11, 13]. Двойной диагноз невозможен по классификации МКБ-10 (1994), но в DSM-V (2013) данный подход изменен, допускается коморбидность СДВГ

с РАС [5, 12]. Недостаточная изученность коморбидности приводит к гипердиагностике гиперкинетического расстройства, и в результате пропускается выделение основного заболевания, маскируемого гиперкинетическими проявлениями.

Недавно опубликованы результаты исследования А. Kotte [14], в котором оценивались аутистические черты у 242 детей с СДВГ без сопутствующего диагноза аутизма и 227 их ровесников контрольной группы. Установлено, что аутистические черты намного чаще наблюдались у детей с СДВГ, чем в контрольной группе (18 и 0,87%; $p < 0,001$). Согласно полученным данным, наличие аутистических черт предопределяет у детей с СДВГ нарушения развития речи, трудности школьного обучения, сложности взаимоотношений со сверстниками и братьями/сестрами, вовлечение в конфликты и драки, формирование эмоциональных расстройств (тревоги и депрессии).

В то же время аутистические расстройства входят в перечень состояний для дифференциального диагноза, который является приложением к диагностическим критериям СДВГ. Помимо них данный дифференциально-диагностический перечень (в том порядке, как он представлен в тексте DSM-V) включает: оппозиционно-вызывающее расстройство поведения; интермиттирующее эксплозивное расстройство; другие расстройства развития; специфические трудности школьного обучения; умственную отсталость; расстройства аутистического спек-

тра; реактивное расстройство привязанности; тревожные расстройства; депрессивные расстройства; биполярное расстройство; разрушительное дисрегуляторное расстройство настроения; злоупотребление химическими веществами; расстройства личности; психотические расстройства; медикаментозно индуцированные симптомы СДВГ; нейрокогнитивные расстройства [5, 12].

Параклиническим биологическим подтверждением могут служить выявленные с помощью количественной электроэнцефалографии (ЭЭГ) у больных с СДВГ нарушения в организации сенсомоторных μ -ритмов [3], которые, как оказалось, отмечаются и при детском психотическом аутизме (ДПА) или инфантильном психозе (по МКБ-10) при смене кататонических расстройств в приступе гиперкинетическим синдромом в ремиссии. При этом сенсомоторный μ -ритм выражен даже более значительно, чем основной α -ритм, а его спектральная мощность превышает нормативные границы [7].

Вопросы гетерогенности ГР при фенотипически сходных расстройствах в круге РАС и СДВГ, их клинко-психопатологическое своеобразие, абилитация остаются недостаточно разработанными.

Цель работы: сравнительное изучение детского психотического аутизма, маскированного гиперкинетическим синдромом, и «ядерной» формы СДВГ вследствие раннего органического повреждения центральной нервной системы (ЦНС) для нозологического разграничения, прогностических, абилитационных подходов.

Критерии включения:

- возраст от 3 до 15 лет;
- наличие гиперкинетического синдрома, коморбидного с детским аутизмом;
- инфантильный психоз;
- гиперкинетический синдром вследствие раннего органического повреждения ЦНС.

Критерии исключения:

- возраст до 3 лет и старше 15 лет;
- гиперкинетический синдром при других заболеваниях (умственная отсталость, эпилепсия, шизофрения и др.).

В табл. 1 представлено сравнительное распределение больных по полу и возрасту на момент обследования.

Таблица 1

Сравнительное распределение больных по полу и возрасту на момент обследования

Группа больных	Число больных			Возраст, лет
	всего	мальчики	девочки	
1. Больные с гиперкинетическим расстройством при детском аутизме	41	34	7	3–13
2. Больные с гиперкинетическим расстройством вследствие раннего органического поражения ЦНС	19	13	6	5–15
Всего	60	47	13	

Примечание. Диагностическая оценка заболеваний дана в соответствии с критериями МКБ-10 (1994), DSM-V (2013). Возраст больных дан на момент обследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Клинко-психопатологическим, клинко-динамическим, патопсихологическим методами обследовано 60 пациентов в возрасте 3–15 лет. Из них 41 больной (1-я группа) с ДПА и 19 больных (2-я группа) с «ядерной» формой СДВГ. Все они были обследованы, получали лечение стационарно и амбулаторно в отделе по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН.

При клиническом обследовании в качестве дополнительного инструмента использовали шкалу количественной оценки выраженности детского аутизма (Childhood Autism Rating Scale, CARS [15]). **Шкала CARS** является диагностической и применяется для выявления детей с РАС и дифференциации их от детей, страдающих другими нарушениями развития. Оценка основывается на анализе 15 аспектов поведения: «общение (отношения с окружающими)», «подражание», «эмоциональный ответ», «моторика, координация движений», «игра, использование предметов», «адаптация к изменениям», «зрительный контакт», «реакция на слуховые раздражители», «вкус, обоняние и осязание», «страх и тревожность», «вербальная коммуникация», «невербальная коммуникация», «уровень активности», «уровень и постоянство интеллектуальных ответов», «общее впечатление».

Каждый из 15 параметров имеет 4-балльную оценку. Итоговая оценка в диапазоне от 15 до 29 баллов соответствует отсутствию аутизма, 30–36 баллов — легкому/умеренно выраженному аутизму, 37–60 баллов — тяжелому.

Патопсихологическое обследование проводили с помощью психологообразовательного теста — Psychoeducational Profile, PEP [16] — комплексной оценки психического возраста, когнитивных функций и выраженности аутизма дошкольников с расстройствами аутистического спектра, умственным недоразвитием по 12 субшкалам. Шкала PEP включает тесты по семи когнитивным сферам и параметрам психической деятельности ребенка: «подражание», «восприятие», «тонкая моторика», «крупная моторика», «зрительно-двигательная координация», «исполнительные когнитивные функции», «вербальные когнитивные функции». Наряду с указанной оценкой, PEP позволяет оценить выраженность аутистических расстройств по пяти аутистическим сферам: «аффект», «взаимоотношения», «использование материала», «сенсорные модели», «речь».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Психопатологическая оценка больных 1-й группы. Манifestные кататонические приступы при детском психотическом аутизме (инфантильном психозе по МКБ-10) возникали в первые 3 года жизни ребенка на фоне диссоциированного дизонтогенеза или нормального развития. Кататонические расстройства (КР) в форме двигательного возбуждения занимали

ведущее место в приступе, носили генерализованный характер (бег по кругу, вдоль стены, из угла в угол, подпрыгивания, раскачивания, карабкание вверх, атектоз, потряхивания кистями, ходьба с опорой на пальцы ног, изменчивый мышечный тонус). Находясь большую часть дня в движении, некоторые больные ложились на короткое время на пол, кресла, замирали, затем вновь продолжали движения. У них были выражены вегетативные реакции, потливость. Моторное возбуждение сопровождалось негативизмом. Речь была смазанной, эгоцентрической, бессвязной, с персеверациями, эхолалиями. Дети не нуждались в общении с окружающими, родными и близкими, часто «сохраняя собственную территорию», при вмешательстве возникали агрессия, плач, отторжение коммуникации. Выраженность аутизма в манифестном приступе в среднем по шкале CARS составляла 37 баллов (нижняя граница тяжелого аутизма). Сочетание кататонических нарушений с аутизмом при ДПА приостанавливало физиологическое (онтогенетическое) развитие ребенка на протяжении приступа, способствовало формированию задержки психического развития. Продолжительность манифестных приступов 2–3 года.

В ремиссии у больных формировался гиперкинетический синдром как вторичное расстройство на выходе из кататонии. Дети не могли усидеть на месте, бегали, прыгали, крутились на стуле во время занятий. Обращала на себя внимание моторная неуклюжесть (нарушение соразмерности движений, расстройства ритма и темпа в сложных движениях, организации движений в пространстве). Избыточная однообразная двигательная активность у пациентов сочеталась с нарушениями внимания (легкая отвлекаемость, а также чрезмерная сосредоточенность, застреваемость внимания). Детям на данном этапе течения болезни были свойственны стереотипные влечения (удерживание стула, мочеиспускания, особенности пищевого поведения с фиксацией на определенных видах пищи). В ходе проведенной реабилитации у больных к 7–9 годам нажитой гиперкинетический синдром (с преобладанием гиперактивности и импульсивности) купировался, частично преодолевалась задержка психического развития. При эмоциональном напряжении возникал мимолетный «комплекс оживления» с повторяющимися стереотипными движениями, который удавалось прервать замечанием или переключить на другие виды движений. У больных сохранялись проблемы в самостоятельной организации и планировании времяпрепровождения. При отсутствии помощи со стороны страдало социальное взаимодействие. Пациенты испытывали трудности коммуникации в построении полноценного диалога. У части больных сохранялось снижение интереса к социальным взаимосвязям, попытки завести друзей выглядели странными и обычно заканчивались неудачей, больные тяготились этим.

Аутизм утрачивал позитивную составляющую и уменьшался в среднем до 33 баллов (легкий/умеренный по шкале CARS). Высокофункциональный аутизм не определялся с помощью данной шкалы [15].

У больных развивалась эмоциональная сфера, частично преодолевались задержка в развитии, когнитивный дизонтогенез.

Исход благоприятный: 6% больных выздоравливали, у 50% отмечался высокофункциональный аутизм, у 46% — отчетливое постерапевтическое улучшение.

Психопатологическая оценка больных 2-й группы. Гиперактивность проявлялась чаще к 3 годам на фоне задержанного дизонтогенеза. Движения были быстрыми, с временным интересом и быстрой истощаемостью его, переходом к другой деятельности, в которой сохранялись импульсивность, неконтролируемость, часто доходящая до разрушительных действий, с отсутствием критичности к опасности. Подобная двигательная активность могла оставаться длительное время. Больные могли вступать в социальный контакт, не испытывая при этом трудностей, но в дальнейшем этот контакт быстро нарушался, так как другие дети, как правило, не соответствовали высокому уровню их активности и агрессивности, что и создавало социальную дезадаптацию не только в детском коллективе, но и при общении с родственниками, в общественных местах. С поступлением в школу становились очевидными нарушения внимания, сниженная интеллектуальная активность.

К подростковому периоду исчезали яркие проявления гиперактивности, но двигательные нарушения сохранялись. Больные характеризовались отсутствием самостоятельности, неспособностью работать без посторонней помощи, низкой успеваемостью в школе, частыми конфликтами с окружающими, плохими взаимоотношениями со сверстниками, тревожностью и низкой самооценкой. Одновременно наблюдались трудности в соблюдении правил, подчинении нормам и законам. В результате подростки с СДВГ могли оказаться в группе риска по формированию девиантных и антисоциальных форм поведения, алкоголизма, наркоманий.

Патопсихологическая оценка больных с ДПА. Диагностика развития, выявление индивидуальных особенностей ребенка, характеристика его коммуникабельных возможностей, познавательной деятельности, эмоционально-волевой сферы, работоспособности и прочего осуществлялись с помощью психолого-педагогического профиля — РЕР [16]. Отмечалось диссоциированное улучшение когнитивных функций по всем субшкалам РЕР на 15–30%, при меньшей выраженности в сфере мелкой моторики и зрительно-двигательной координации. Речь как основная когнитивная составляющая РАС значительно улучшалась. Выраженность аутистических проявлений уменьшилась на 20–55%.

Патопсихологическая оценка больных с «ядерной» формой СДВГ. Отмечалось равномерное улучшение когнитивных функций по всем субшкалам РЕР. Значительное улучшение отмечалось по шкале «аффект» и «использование материала»; отсутствовали иные аутистические знаки.

Коррекция. Нозологическая гетерогенность гиперкинетических расстройств определяла необходимость

дифференцированных подходов к фармакотерапии. При ДПА базисную терапию типичными и атипичными нейролептиками, направленную на купирование кататонических расстройств в приступе (хлорпромазин, левомепромазин, алимемазин, тиоридазин, хлорпротиксен), преодоление когнитивных нарушений (трифлуоперазин, клозапин, рисперидон), в ремиссии сочетали с препаратами ноотропного ряда (пантогам, церебролизин, кортексин, семакс 0,1%, актовегин), направленными на купирование нажитого гиперкинетического синдрома.

При «ядерном» варианте СДВГ ведущими в терапии на протяжении болезни являлись препараты ноотропного ряда (пантогам, фенибут, кортексин, церебролизин и др.), которые сочетали в четверти наблюдений с терапией небольшими дозами нейролептиков (тиоридазин, перициазин), сосудистыми средствами, дегидратацией.

Немедикаментозная коррекция являлась обязательной составляющей проводимой реабилитации при описанных формах гиперкинетических расстройств у детей и проводилась командой специалистов (детские психиатры, неврологи, врачи ЛФК, кинезиотерапевты, массажисты, психологи, логопеды-дефектологи и др.). Помимо поведенческих нарушений у таких пациентов часто обращали на себя внимание гиперкинетические расстройства с различной амплитудой от стереотипий до моторной неловкости, а также трудности в усвоении некоторых двигательных навыков. Несмотря на существование большого количества лекарственных препаратов и дефектологических методик для лечения расстройства аутистического спектра, проблема двигательной коррекции остается по-прежнему актуальной. Нами с применением общепринятой психотропной терапии и различных двигательных режимов были исследованы клинические проявления гиперкинетических расстройств у детей при детском аутизме в динамике в рамках адаптивной физкультуры.

В настоящее время одним из перспективных направлений можно считать применение дозированной двигательной активности, поскольку механизмы влияния нагрузок на организм позволяют воздействовать как на вышеупомянутые проявления, так и, возможно, на сам патогенез заболевания. Психомоторика отражает различные стороны двигательной деятельности ребенка, оказывает существенное влияние на формирование личности. Совершенствование произвольной моторной регуляции тесно связано с развитием ощущений движений — кинестезией. Имеющиеся данные свидетельствуют о том, что детям с тяжелой и глубокой интеллектуальной недостаточностью свойственны значительная задержка и несоответствие этапов онтогенеза и психомоторики. Идеи использовать различные варианты двигательной активности ранее описаны и успешно используются в социальной адаптации пациентов с РАС, СДВГ [4, 9, 10], тем не менее в настоящее время не существует единой концепции проведения занятий адаптивной физкультурой с данными контингентами больных, а также практических

рекомендаций для включения подобной терапии в схему лечения.

Методика адаптивной физкультуры включает в себя комплекс упражнений, влияющих преимущественно на развитие ловкости и новых двигательных навыков (таких как прыжки на одной ноге, кувырки и др.), и, в меньшей степени, элементы функциональной тренировки. В качестве критериев для оценки эффективности методики использовались стабилметрическая платформа и стандартные тесты на исследование ловкости. На основании интерпретации результатов вышеупомянутых методов можно судить о положительной динамике в виде улучшения стабилметрических показателей, повышении скорости и качества выполнения упражнений, а также отмечается усвоение тренируемых моторных навыков, важных для повседневной жизни и участия в играх со сверстниками. Кроме того, у большинства пациентов отмечалось улучшение коммуникативных способностей. В связи с тем что подобные подходы недостаточно изучены, нами проведена оценка двигательных расстройств, разработаны варианты различных двигательных режимов при абилитации подобного контингента больных.

Итак, гиперкинетический синдром встречается при разных заболеваниях, что нашло явное подтверждение в DSM-V [12], в которой, например, аутистические расстройства не упоминаются в качестве критерия исключения, т.е. допускается коморбидность СДВГ с расстройствами аутистического спектра. Это совпадает с точкой зрения российских и европейских исследователей [9, 11]. Показано, что при детском аутизме, отмечается нажитой гиперкинетический синдром в ремиссии на выходе из кататонии. В группе больных с гиперкинетическим синдромом вследствие раннего органического поражения ЦНС симптомы СДВГ манифестируют с раннего детского возраста и служат основным проявлением болезни.

ВЫВОДЫ

1. При детском аутизме (инфантильном психозе) отмечается гиперкинетический синдром с преобладанием гиперактивности и импульсивности, который поддается коррекции при направленной фармакотерапии и реабилитации в детском возрасте.

2. При «ядерной» форме СДВГ вследствие раннего органического поражения ЦНС гиперкинетические проявления с гиперактивностью, агрессивностью, дефицитом внимания частично редуцируются к пубертатному возрасту, сочетаются с равномерной задержкой психического развития, нарушениями социализации, риском правонарушений в пубертатном возрасте.

3. Патопсихологическим маркером гиперкинетического синдрома при ДПА служит когнитивный диссоциированный дизонтогенез с отставанием в развитии мелкой моторики и зрительно-двигательной координации. Патопсихологическим маркером гиперкинетического синдрома вследствие раннего органического поражения ЦНС у детей является равномерное улучшение

когнитивных функций по всем субшкалам РЕР на фоне абилитации.

4. Занятия адаптивной физкультурой, сочетанной с персонафицированной психотропной терапией, спо-

собствуют формированию моторных навыков у детей с гиперкинетическими расстройствами, нарушениями социализации.

ЛИТЕРАТУРА

1. Андрусенко И.В., Агарков А.П., Агарков А.А. Гиперкинетические расстройства у детей и коморбидные состояния: этиология, патогенез, клиника, комплексный подход к реабилитации // Сибирский медицинский журнал. — 2006. — Т. 21. — № 5. — С. 125–128.
2. Брызгунов И.П., Касатикова Е.В. Непоседливый ребенок. — М.: Издательство института психиатрии, 2002. — 96 с.
3. Григорьева Н.В. Клинико-электроэнцефалографическое исследование детской гиперактивности с дефицитом концентрации внимания: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1999. — 25 с.
4. Заваденко Н.Н. Гиперактивность и дефицит внимания в детском возрасте. — М.: Академия, 2005. — 256 с.
5. Заваденко Н.Н., Симашкова Н.В. Новые подходы к диагностике синдрома дефицита внимания и гиперактивности // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. Детская неврология и психиатрия. — 2014. — № 1. — С. 45–51.
6. МКБ-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр). Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике / Под ред. Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. — СПб.: Оверлайд, 1994. — 304 с.
7. Симашкова Н.В., Ключник Т.П., Якупова Л.П. и др. Мультидисциплинарная клинико-биологическая характеристика гиперкинетических расстройств при детском аутизме // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. Спецвып. № 2/12 «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». — С. 78–83.
8. Симашкова Н.В., Якупова Л.П., Ключник Т.П., Коваль-Зайцев А.А. Мультидисциплинарный клинико-биологический подход к изучению психотических форм расстройств аутистического спектра у детей // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2013. — Т. 113. — № 5–2. — С. 35–42.
9. Симашкова Н.В. Расстройства аутистического спектра: Научно-практическое руководство. — М.: Авторская академия, 2013. — 264 с.
10. Barkley R.A. Taking charge of ADHD. — New York: The Guilford Press, 2010. — P. 21.
11. Banaschewski T., Poustka L., Holtmann M. Autismus und ADHS unter dia Lebensspanne // Der Nervenarz. — 2011. — Bd. 5. — S. 573–581.
12. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th edition (DSM-V) / American Psychiatric Association. — Washington, 2013. — 947 p.
13. Klauck S.M., Poustka L., Chiochetti A. Genetics and animal modeling of autism spectrum disorders. New developments // Der Nervenarzt. — 2011. — Bd. 5. — S. 553–563.
14. Kotte A., Joshi G., Fried R. et al. Autistic traits in children with and without ADHD // Pediatrics. — 2013. — Vol. 132 (3). — P. 612–622.
15. Schopler E., Reichler R.J., Renner B.R. The Childhood Autism Rating Scale. — Los Angeles: Western Psychological Services, 1988.
16. Shaw P., Reichler R. Psychoeducation profile. — Baltimor: University Park Press, 1979.

Лобачева Мария Валерьевна — научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: lobachevam@yahoo.ru

УДК 616.89; 613.861

**Концептуальные идеи А.В. Снежневского
и психопрофилактика в раннем детском возрасте**

Иванов М.В., Козловская Г.В.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



В концептуальных идеях А.В. Снежневского отмечается, что развитие психических заболеваний осуществляется на основе конституциональных свойств организма (*pathos*), которые под воздействием ряда факторов, могут переходить в состояние заболевания (*nosos*). В современной психологии и психиатрии одна из ведущих ролей в возникновении психических заболеваний отводится психосоциальным факторам, особенно в контексте раннего детского возраста. В основе ранней психопрофилактики лежит воздействие на неблагоприятные психосоциальные факторы, рассматриваемые в данной работе (например, нарушения детско-родительских отношений и др.). Приводятся задачи психопрофилактической работы с детьми раннего возраста, по предотвращению развития психической патологии.

Ключевые слова: Снежневский А.В.; *pathos*; диатез; психопрофилактика; психиатрия раннего детского возраста.

In conceptual ideas of A.V. Sneznevsky it is specified that the development of mental disorders is based on constitutional features (*pathos*), that under the influence of certain factors may result in a disease (*nosos*). In modern psychology and psychiatry it is presumed that the main precondition of occurrence of mental disorders is psychosocial factor, especially in early childhood. Early psychoprophylaxis is based on the work with harmful psychosocial factors given in this article (for example dysfunction of relationship between parents and children). This article specifies the main issues of psychoprophylaxis work in the early childhood, in preventing development of psychopathology.

Keywords: Sneznevsky A.V.; *pathos*; diathesis; psychoprophylaxis; early childhood mental health; infancy psychiatry.

Выдающийся отечественный психиатр Андрей Владимирович Снежневский всегда глубоко интересовался вопросами профилактики психических заболеваний. Им высказана идея о наличии предпосылок к возникновению психического заболевания, которые сами по себе болезнью не являются.

В концептуальных положениях А.В. Снежневского отмечается, что психическое заболевание развивается на основе конституциональных свойств организма — состояния *pathos*, к которому он относил и диатезы (*diathesis* — предрасположение, склонность к чему-либо). А.В. Снежневский обозначал состояние больных шизофренией как *nosos*, а состояние ближайших родственников больных шизофренией как *pathos*, или шизофренический диатез, диатез типа шизофа в терминологии Н. Claude, шизопатии (E. Bleuler) или состояния шизофренического спектра (S. Kety, P. Wender, D. Rosenthal) [13]. Данная позиция нашла подтверждение в совместных исследованиях клиницистов и патопсихологов во главе с Ю.Ф. Поляковым [11], а также в биологических исследованиях М.Е. Вартамяна [3].

К состоянию *pathos* относится и шизотипический диатез. В процессе проспективных исследований детей младенческого и раннего возраста, рожденных от родителей, страдающих шизофренией (группа высокого риска по шизофрении), были выявлены специфические особенности психического, неврологического и соматовегетативного развития, что является клиническим проявлением шизофренического генотипа и обозначается

но как шизотипический диатез, или нейропсихическая дезинтеграция [6].

А.В. Снежневский, ссылаясь на общепатологические наблюдения профессора И.В. Давыдовского [4], отмечал, что под воздействием различного рода факторов среды (социальной и природной) создаются условия перехода предпосылок к заболеванию в виде изменения реактивности организма [14].

Исходя из этого, предупреждение (профилактика) психического расстройства может иметь два направления: 1) воздействие на факторы, негативно влияющие на *pathos*; 2) воздействие на само состояние *pathos*.

Помимо вышеотмеченной позиции А.В. Снежневского, в настоящее время в отечественной и зарубежной литературе разрабатываются различные направления по выявлению состояний риска в виде эффектов предболезни: концепция стресс-диатез (D. Rozental и соавт.) [17], концепция шизотипического диатеза (Г.В. Козловская, А.В. Горюнова) [1, 6, 7], идеи о психовегетативном диатезе (А.А. Северный) [13], концептуальные разработки по неспецифическому психопатологическому диатезу (С.Ю. Циркин) [15] и этиопатогенетическая модель «уязвимость–диатез–стресс–заболевание» (А.П. Коцюбинский) [9, 16].

Поиском ранних предикторов психического заболевания занимается отдельное направление — **психиатрия раннего возраста (микropsихиатрия)**, которая изучает вопросы возникновения и развития психи-

ческих расстройств начиная с первых месяцев жизни ребенка [5]. Именно в раннем возрасте конституциональные свойства и другие факторы риска, обусловленные состоянием организма, обнаруживают повышенную чувствительность к воздействию внешней среды, как повреждающей, так и компенсирующей, а, следовательно, данный период может быть точкой приложения профилактических мер (что следует особо подчеркнуть — в рамках первичной профилактики) для предотвращения возникновения психического расстройства.

Известны три **группы факторов риска** возникновения психического заболевания:

- 1) конституционально-генетические;
- 2) церебрально-органические;
- 3) психосоциальные.

Первые две группы факторов требуют четкого и строгого контроля при медико-психологическом вмешательстве в здоровье ребенка. Последняя группа, психосоциальные факторы, требуют своевременного и радикального вмешательства с целью их нивелирования, и только это способно оказать существенное предупреждающее воздействие на развитие патологии (в том числе и психической) у детей младенческого и раннего возраста.

Следует подчеркнуть, что именно **психосоциальные факторы** риска имеют особенно большое значение в профилактической работе и охране психического здоровья детей раннего возраста. В их числе следующие.

1. Нарушение детско-родительских отношений в форме психической депривации, например отсутствие положительного эмоционального контакта и общения в структуре биопсихосоциальной системы (диады) мать–дитя и классической семейной триады мать–дитя–отец или лишение (недостаточность) того или иного необходимого сенсорного воздействия среды [10]. Как известно, психическая депривация оказывает особо повреждающее воздействие на психику ребенка [8]. Гармонизация детско-родительских отношений должна начинаться еще с этапа беременности, с подготовки к компетентному материнству и отцовству, с формирования гармоничных отношений в диаде и триаде как обязательных условий возникновения адекватного эмоционального резонанса и формирования безопасной привязанности.

2. Нежеланность будущего ребенка и некомпетентное поведение родителей в ante- и раннем постнатальном периоде [2]. Неумение матери и отца взаимодействовать с ребенком и друг с другом в присутствии ребенка, приверженность новомодным псевдонаучным формам ведения беременности, родов и последующего воспитания, страх перед ребенком могут закладывать основы нарушений дальнейшего психического развития.

3. Непонимание родителями, прежде всего матерью, поведения или «языка» ребенка, которым он сигнализирует о необходимости удовлетворения его биологических или психологических потребностей.

4. Отрицательная роль неблагополучного социального окружения матери и младенца начиная с этапа беременности. Нарушенные взаимоотношения с прародителями, неготовность последних помогать моло-

дой семье, а также чрезмерная трудовая занятость матери, материальные трудности семьи, жилищные проблемы.

5. Нарушения психического и физического здоровья родителей и самого ребенка, а также других членов семьи (прародителей, сибсов), которые могут лежать в основе внутрисемейных психологических трудностей и конфликтов.

Профилактическая работа по устранению неблагоприятно действующих психосоциальных факторов строится на ряде принципов:

- смягчение воздействия неблагоприятных факторов (психологических и биологических);
- повышение сопротивляемости ребенка и всей семьи в целом к воздействию неблагоприятных факторов;
- стимуляция развития у ребенка новых адаптивных механизмов противостояния неблагоприятным воздействиям микросоциальной среды;
- устранение негативно действующего психосоциального фактора риска.

Психопрофилактическая работа имеет ряд общих и ряд специфических показателей для всех перечисленных неблагоприятных воздействий и должна быть направлена на устранение патогенного воздействия психической депривации на психику, выявление нарушений в биопсихосоциальной системе мать–дитя, приводящих к искажению формирования эмоциональных, когнитивных, коммуникативных и других психических функций ребенка, и их нивелирование [10, 12].

Задачи психопрофилактической работы

1. Повышение родительской (прежде всего материнской) компетентности в целях благополучного течения беременности, родов и последующего оптимального взаимодействия с младенцем, в том числе освоение умений должного ухода за ребенком, создание установки на грудное вскармливание, соблюдение режима кормления, регулирование цикла сон/бодрствование и обеспечение удовлетворения других физиологических потребностей.

2. Стимуляция таких базовых психологических феноменов, как психическая активность, стремление к контактам с окружающим миром (сначала в диаде, триаде, а затем в семье в целом), удовлетворение любознательности в рамках ориентировочно-познавательного инстинкта и др.

3. Поощрение познавательной активности с помощью организации окружающей среды, стимулирующей естественную потребность ребенка в «исследовательской деятельности». Взрослый должен организовывать совместную игру для создания зоны ближайшего психологического развития и в целом принимать непосредственное участие в познании мира ребенком.

4. Обучение родителей эмоциональному взаимодействию с ребенком через активизацию зрительного, вербального и телесного контакта и стимуляции выразительных локомоций (мимики, жестов и целесообразных двигательных актов в игровой деятельности).

Данное направление ранней психопрофилактики в настоящее время находится в стадии изучения,

практической проработки и нуждается в создании специальных реабилитационных и реабилитационных программ. Но, как показали исследования, даже начальные усилия по претворению в жизнь перечисленных общих принципов ведения работы оказывают положительный эффект вследствие смягчения неблагоприятного микро- и макросоциального воздействия. Особенно это важно в группах детей с проявлениями предрасположений к психическому заболеванию (например, в рамках общего, шизотипического, психовегетативного и депрессивного диатезов и др.). Данные об эффективности этих профилактических мероприятий подтверждаются сведениями об уменьшении случаев инвалидности и тяжелых форм психических расстройств среди детей, наблюдаемых микропсихиатрами с раннего детского возраста.

Смягчение церебрально-органических факторов риска включает в себя активное медицинское лечение остаточных явлений патологий беременности и родовой травмы. Необходим учет таких факторов, как недоно-

шенность, гипотрофия плода, признаки внутриутробной гипоксии и пр. Их наличие делает необходимым щадящий режим медицинских и психосоциальных вмешательств, например ограничение сроков проведения профилактической вакцинации, исключение смены привычного жизненного стереотипа, абсолютная недопустимость разлук с матерью и др.

Необходимо подчеркнуть непосредственную связь между концептуальными идеями А.В. Снежневского и современными взглядами на проблемы психической патологии у детей раннего возраста и задачами ранней психопрофилактики. А.В. Снежневский проявлял особый интерес к детской психиатрии, к трудам ее основоположников: Г.Е. Сухаревой, Т.П. Симсон, М.О. Лапидеса, М.Ш. Вроно, В.Н. Мамцевой, О.Д. Сосякало и др., красной нитью в которых проходит мысль о том, что диагностика ранних симптомов психических заболеваний является перспективным направлением, нацеленным на предотвращение их развития еще в самом зачатке.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриев А.К., Козловская Г.В. Изучение шизотипического дизонтогенеза у детей раннего возраста группы высокого риска по эндогенным психозам // XI Съезд невропатологов, психиатров и нейрохирургов Латвийской ССР. — Рига, 1985. — Т. 1. — С. 224–227.
2. Баженова О.В., Баз Л.Л., Копыл О.А. Готовность к материнству: выделение факторов, условий психологического риска для будущего развития ребенка // Синапс. — 1993. — № 4. — С. 35–42.
3. Вартамян М.Е. Биологические нарушения и их генетическая детерминация // Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование / Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1972. — С. 338–379.
4. Давыдовский И.В. Проблемы причинности в медицине (этиологии). — М.: Медицина, 1962. — 237 с.
5. Козловская Г.В. Актуальные проблемы микропсихиатрии // Психиатрия. — 2007. — № 5 (29). — С. 14–18.
6. Козловская Г.В. Психические нарушения у детей раннего возраста (клиника, эпидемиология и вопросы реабилитации): Автореферат дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1995. — 48 с.
7. Козловская Г.В., Горюнова А.В. Нервно-психическая дезинтеграция в раннем онтогенезе детей из группы высокого риска по эндогенным психическим заболеваниям // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1986. — Т. 86. — № 10. — С. 1534–1538.
8. Козловская Г.В., Калинина М.А., Проселкова М.Е. Психическая депривация как патогенный фактор в раннем онтогенезе // Психиатрия. — 2005. — № 6. — С. 18–23.
9. Коцюбинский А.П. Значение психосоциальных факторов в этиопатогенезе шизофрении и социальной адаптации больных: Дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 1999. — 558 с.
10. Кремнева Л.Ф. Система «мать—дитя» и психопатология раннего детского возраста // Психиатрия. — 2007. — № 5 (29). — С. 43–46.
11. Поляков Ю.Ф. Патология познавательных процессов // Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование / Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1972. — С. 225–277.
12. Римашевская Н.В., Кремнева Л.Ф. Психическое развитие детей раннего возраста при нарушениях материнского поведения // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2003. — Т. 103. — № 2. — С. 19–24.
13. Северный А.А. Психическая патология в общепедиатрической клинике (к вопросу о психовегетативном диатезе) // Журн. невропат. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2013. — № 5. — С. 23–28.
14. Снежневский А.В. Nosos et pathos schizopreniae // Шизофрения: Мультидисциплинарное исследование / Под ред. А.В. Снежневского. — М.: Медицина, 1972. — С. 5–15.
15. Циркин С.Ю. Концепция психопатологического диатеза и ее истоки // Независимый психиатрический журнал. — 1998. — № 3. — С. 5–8.
16. Чумаченко А.А. Проявление психопатологического диатеза у больных эндогенными психическими расстройствами: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2004. — 23 с.
17. Kety S.S., Rosenthal D., Wender P.H., Schulzinger F. Mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics // Am. J. Psych. — 1971. — № 128. — P. 302–306.

Иванов Михаил Владимирович — кандидат психологических наук, старший научный сотрудник группы раннего детского возраста отдела детской психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: ivanov-michael@mail.ru

Козловская Галина Вячеславовна — профессор, доктор медицинских наук, главный научный сотрудник группы раннего детского возраста отдела детской психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: kozgalina17@mail.ru

Тезисы докладов научной конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского



Агрессивность и психическое здоровье

Абрамова А.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Проблема взаимосвязи агрессивности с психическими расстройствами, в частности с депрессией, уже давно разрабатывается в психологических и клинических исследованиях [2], но при этом остается актуальной и интересной для исследования.

Цель исследования. Важным представляется выяснить насколько вероятно проявление агрессивности в поведении при психической патологии (при депрессивном расстройстве).

Материал и методы исследования. В исследовании участвовали 84 пациента с депрессивным расстройством (31 женщина и 53 мужчины) в возрасте от 17 до 50 лет. Контрольную группу составили 70 человек, не страдающих психическими заболеваниями, — 37 женщин и 33 мужчины в возрасте от 17 до 49 лет. Методы исследования: методика Цунга, шкала Бека, тест Вагнера «Рука», методика Басса–Дарки, методика Розенцвейга, Торонтская алекситимическая шкала Тейлора. Результаты обрабатывались в статистическом пакете Statistica for Windows. Значимость межгрупповых различий определялась с помощью непараметрической статистики (критерий Манна–Уитни). Для выявления взаимосвязей показателей, полученных при проведении подобранных методик, был проведен корреляционный анализ (по Спирману).

Результаты исследования и их обсуждение. По тесту «Рука» при депрессивном расстройстве выявлена достоверно более высокая, чем в контрольной группе, агрессивность, направленная на предметы (неживые объекты) ($p < 0,001$). При этом по уровню агрессивности, направленной на людей, группы не различаются (значения этого параметра одинаково высокие). Согласно фрустрационной теории, агрессивность — одна из форм поведения, порождаемого фрустрацией. Агрессивное поведение может не проявляться в момент фрустрации, прежде всего из-за угрозы, страха наказания. В этом случае происходит «смещение», в результате которого агрессивность направляется на наиболее безопасный объект. Можно предположить, что смещение агрессивности на предметы (неживые объекты) у больных происходит из-за страха неодобрения их поведения социумом [1].

Результаты теста Басса–Дарки показали, что при депрессивном расстройстве достоверно более выражены подозрительность ($p = 0,03$), обидчивость ($p = 0,004$) и враждебность ($p = 0,004$). Это согласуется с данными Wei Wang и соавт. о том, что больные демонстрируют более высокие показатели по шкале «подозрительность» [3].

По результатам теста «Рука» при депрессивном расстройстве отмечается выраженная тенденция к внутреннему диалогу, что может свидетельствовать о «застревании» на собственных переживаниях, проблемах. При депрессивном расстройстве выявлена также алекситимия ($p < 0,001$), которая означает неспособность к распознаванию и точному описанию эмоционального состояния (собственного и другого человека), что может приводить к трудностям и конфликтам в межличностных отношениях. Алекситимия при депрессивном расстройстве положительно и достоверно ($0,001 \leq p \leq 0,03$) коррелирует с агрессивностью, враждебностью, подозрительностью и обидчивостью.

Выводы. Таким образом, можно сделать вывод, что при депрессивном расстройстве отмечается более высокая выраженность характеристик, способствующих развитию агрессивного поведения (агрессивность, подозрительность, обидчивость, враждебность и алекситимия как неспособность правильно оценить и распознать эмоции других людей и свои собственные).

ЛИТЕРАТУРА

1. Абрамова А.А. Агрессивность при депрессивных расстройствах: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М., 2005. — 24 с.
2. Ениколопов С.Н., Садовская А.В. Враждебность и проблема здоровья человека // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2000. — № 7. — С. 59–64.
3. Wei Wang et al. Zuckerman-Kuhlman's personality questionnaire in patients with major depression // Social Behavior and Personality: An International Journal. — 2002. — Vol. 30 — P. 757–764.

Особенности социальной когниции у женщин, страдающих шизофренией

Аксенова Е.В., Лежейко Т.В., Абрамова Л.И., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Нарушения социальной когниции — процессы обработки информации о людях и их взаимодействиях — рассматриваются как важный компонент когнитивного дефицита при шизофрении [4]. Эти нарушения затрагивают целый ряд способностей и особенно ярко проявляются в дефиците распознавания эмоций по их мимическому выражению и способности понимать мысли, намерения и чувства других людей (*theory of mind*, TOM) [1, 4]. Неуклонно растет количество публикаций, посвященных социальной когниции при шизофрении, а также интерес к гендерному аспекту проблемы, что связано как с половыми различиями в проявлениях шизофрении, так и с половыми различиями по социальной когниции в норме. К настоящему времени данные о влиянии пола на нарушения распознавания эмоций при шизофрении остаются фрагментарными [3, 5], а относительно TOM — единичными [2].

Цель данной работы — определение степени дефицита распознавания мимической экспрессии эмоций и TOM у женщин, страдающих шизофренией, а также изучение связи дефицита социальной когниции у пациенток с общим уровнем нейрокогнитивного функционирования и выраженностью симптомов заболевания.

Материал и методы исследования. В исследование было включено 127 женщин, страдающих шизофренией (шифр F20.00, F20.01 по МКБ-10; средний возраст $31,8 \pm 9,3$ года, средняя длительность болезни $6,5 \pm 6,2$ года). В контрольную группу вошли 135 здоровых женщин того же возраста (средний возраст $31,2 \pm 11,3$ года) без наследственной отягощенности психозами. От всех испытуемых было получено письменное информированное согласие на участие в исследовании. Испытуемые прошли экспериментально-психологическое обследование, включавшее оценку базовой и социальной когниции. В задаче на распознавание мимической экспрессии эмоций стимулами служили девять черно-белых фотографий актеров, изображавших радость, удивление, печаль, гнев, отвращение, страх, интерес, презрение и стыд. Испытуемый должен был назвать каждую эмоцию. За каждый верный ответ начисляли один балл. Для оценки TOM использовали три задачи на ложные представления второго порядка (требующие понимания мыслей одного персонажа о мыслях другого) и три задачи на выявление оплошностей (на понимание намерений и чувств персонажей). Нейрокогниция представлена показателями психической скорости (семантическая вербальная беглость), вербальной памяти (тест слухоречевой памяти Рея) и регуляторно-исполнительных функций (проба ТМТ-В). Общий индекс нейрокогнитивного дефицита вычислялся методом главных компонент. Он представлял собой значения первой главной компоненты без вращения и объяснял 60% общей

дисперсии нейрокогнитивных признаков. Все три нейрокогнитивных показателя вошли в него с высокими значениями (0,7–0,8). Для оценки психического состояния больных использовался психометрический метод — шкала позитивных и негативных симптомов (PANSS). Статистический анализ полученных данных проводили с помощью программы Statistica 10.0.

Результаты исследования и их обсуждение. Показатель опознания эмоций был снижен у больных относительно здоровых ($t = 4,98$, $df = 248$, $p = 0,000$; размер эффекта $d = 0,60$) и коррелировал на уровне тенденции с выраженностью негативной симптоматики ($r = -0,17$, $p = 0,06$) и нейрокогнитивного дефицита ($r = -0,16$, $p = 0,07$). Но вместе эти переменные объясняли только 3% вариативности опознания эмоций больными. Пациенты в основном успешно решали задачи, требующие TOM, и значимо не отличались по количеству верно решенных задач каждой категории от нормы (критерий Манна–Уитни $U = 4589$, $p = 0,09$ для задач о мыслях и $U = 4955$, $p = 0,68$ для задач на выявление оплошностей). Корреляции TOM с выраженностью нейрокогнитивного дефицита и клинических характеристик в группе больных не были значимы. Показатели решения двух типов TOM-задач не были связаны между собой. Однако имела место тенденция, отражающая ухудшение способности понимать мысли одного персонажа о мыслях другого ($r_s = 0,17$, $p = 0,09$). Таким образом, проведенное исследование выявило у больных шизофренией женщин неравномерность нарушения различных способностей, объединяемых понятием социальная когниция. Дефицит средней степени выраженности наблюдался в случае распознавания эмоций. Причем он лишь в незначительной степени мог быть объяснен ухудшением общего когнитивного функционирования и выраженностью клинических симптомов. Незначительное снижение имело место в случае решения задач, требующих понимания мыслей (так называемый когнитивный компонент TOM). В то же время понимание намерений и чувств (аффективный компонент TOM) у них оставался сохранным.

Выводы. Полученные данные указывают на необходимость разработки дифференцированных подходов к психокоррекции различных компонентов социальной когниции у больных шизофренией женщин.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лоскутова В.А. Социальные когнитивные функции при шизофрении и способы терапевтического воздействия // Соц. и клин. психиатрия. — 2009. — Т. 19. — № 4. — С. 92–104.
2. Abu-Akel A., Bo S. Superior mentalizing abilities of female patients with schizophrenia // Psychiatry Res. — 2013. — Vol. 210. — № 3. — P. 794–799.

3. Erol A., Putgul G., Kosger F., Ersoy B. Facial emotion recognition in schizophrenia: the impact of gender // *Psychiatry Investig.* — 2013. — Vol. 10. — № 1. — P. 69–74.
4. Green M.F., Penn D.L., Bentall R. et al. Social Cognition in Schizophrenia: An NIMH Workshop on Definitions, Assess-

ment, and Research Opportunities // *Schizophr. Bull.* — 2008. — Vol. 34. — P. 1211–1220.

5. Scholten M.R., Aleman A., Montagne B., Kahn R.S. Schizophrenia and processing of facial emotions: sex matters // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 78. — № 1. — P. 61–67.

Клинико-психопатологические особенности онейроидных состояний при шизофрении

Алексеева А.Г., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: изучение особенностей психопатологии и разработка типологической структуры онейроидного помрачения сознания с учетом разновидностей течения эндогенного заболевания.

Материалы и методы: обследовано 68 больных (25 мужчин и 43 женщины в возрасте от 18 до 54 лет) с диагнозом шизофрении, 53 из них находились на лечении в НЦПЗ РАМН, 12 больных — в ГКПБ № 1 имени Н.А. Алексеева, трое пациентов — в ЦКБ. Метод исследования — клинико-психопатологический.

Результаты исследования. Проведенное исследование выявило клиническую и психопатологическую неоднородность синдрома онейроидного помрачения сознания. Бредовые расстройства, предвзято развитие онейроида, оказывают непосредственное влияние на его формирование и особенности. На основании корреляции преобладающего механизма бредаобразования с преобладанием того или иного компонента расстройства сознания в структуре приступа было выделено три группы онейроидных состояний: 1) онейроидно-кататонические состояния с преобладанием острого чувственного бреда; 2) онейроидно-кататонические состояния с преобладанием синдрома Кандинского–Клерамбо; 3) онейроидно-кататонические состояния с преобладанием интерпретативного бреда.

Первой группе больных было присуще преобладание острого чувственного бреда с характерным последовательным развитием этапов приступа в виде аффективного, аффективно-бредового состояния и онейроидного помрачения сознания. Онейроид развивался вслед за антагонистическим бредом или парафренным состоянием. Нарастание кататонической симптоматики, дезориентировки больного служили клиническими ориентирами диагностики онейроида. У таких больных был максимально выражен **иллюзорный компонент расстройства сознания**. Онейроид можно было охарактеризовать как ориентированный. Сам онейроид отличался непостоянством, фрагментарностью. Имела место как бытовая, так и мистическая тематика сюжета. Тематическая связь с бредовыми расстройствами в приступе была непостоянной. Выход из состояния характеризовался обратной последовательностью этапов. Критика к перенесенному психозу в большинстве случаев была выражена в достаточной степени.

Ведущим расстройством у больных второй группы являлся синдром Кандинского–Клерамбо, вплоть до развития полного синдрома овладения. В связи с малой выраженностью проявлений чувственного бреда

типичных этапов приступа не отмечалось, что являлось характерным отличием больных данной группы. Онейроид характеризовался достаточно внезапным началом и соответствовал картине грезоподобного варианта, реже иллюзорно-фантастического. При возникновении онейроида на первый план выступал **сенсорный компонент расстройства сознания**. Характерной особенностью онейроида для данной группы больных была пассивная позиция в пределах фабулы онейроида. Содержание онейроида соответствовало тематике бредовых расстройств в приступе, отличалось четкостью, последовательностью и единой сюжетной линией. Онейроид являлся заключительным этапом формирования или подтверждения бредовой концепции. Критика как к психотическому состоянию в целом, так и к онейроиду в частности формировалась в течение достаточно длительного периода времени.

Третья группа больных отличалась тем, что развитию онейроида предшествовали кратковременные (до 1–2 суток) расстройства, которые можно было охарактеризовать как «бредовое настроение». Имевшие место элементы чувственного бреда носили стертый, кратковременный, эпизодический характер. Онейроид развивался внезапно и соответствовал картине грезоподобного варианта. Отмечалась максимальная степень выраженности **зрительного компонента расстройства сознания**. Для данной группы больных была характерна особая красочность, яркость переживаний. Содержание онейроида определяла исключительно мистическая тематика сюжета. Имела место известная активность больного в пределах фабулы онейроида, особое место занимало перевоплощение личности, что являлось отличительной особенностью для данной группы больных. Выход из состояния был внезапным, однако вслед за онейроидом на первый план выступала картина массивного интерпретативного бреда с активной разработкой и формированием состояния с резидуальным бредом, который сохранялся длительное время, выступал на первый план в психическом состоянии больных, определял дальнейшее развитие болезни. Даже по истечении времени у больных отсутствовала критика к перенесенному психозу.

Выводы. Настоящее исследование позволило выделить типологические группы онейроидно-кататонических состояний, что имеет большое значение для дифференциальной диагностики, а также оценки прогностической значимости данных расстройств.

Особенности телесного образа «Я» и внутренней телесности у больных шизофренией с разным уровнем социального и личностного функционирования

Алиева Л.М., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Известно, что в процессе психосоциального восстановления меняется самосознание пациента, его Я-концепция. Вместе с тем самосознание включает в качестве одного из важнейших своих компонентов осознание телесности. Значение телесных переживаний для индивидуума таково, что они во многом определяют его клиническую и личностную динамику [1].

Цель исследования: анализ особенностей телесного самовосприятия (телесного образа Я и внутреннего телесного опыта) у больных шизофренией с разным уровнем социального и личностного функционирования и разработка методов коррекции выявленных телесных нарушений.

Материал и методы исследования. Выборку составили 133 пациента (57 мужчин и 76 женщин) с разными формами шизофрении, обследованные перед выпиской из психиатрического стационара. Средний возраст на момент обследования составил $34,2 \pm 12,0$ лет. Использовались следующие опросники и шкалы: методика «Классификация ощущений» (Тхостов А.Ш., Ефремова О.В., 1989); шкала телесного фокуса «Сегмент» (Ениколопов С.Н., Саламова Д.Е., 2003); опросник «Оценка внешности» (Thomson J., Heinberg L., 1991); шкала самоуважения (Rosenberg M., 1965); опросник копинговых стратегий (Folkman S., Lazarus R., 1988); шкала социальной адаптации (Weissman M., Bothwell S., 1976); «Я-структурный тест Аммона» (Тупицын Ю.А., Бочаров В.В., Иовлев Б.В., 2000).

Результаты. Разработаны критерии выделения групп больных шизофренией с различным социальным и личностным функционированием (уровень самооценки и самоуважения, конструктивные и неконструктивные копинговые стратегии, социальное функционирование — учеба, работа, ежедневная активность, семейное функционирование и др.). С учетом предложенных критериев сформированы три группы больных — с низким,

средним и высоким уровнем социального и личностного функционирования, для которых определены особенности телесного образа Я и внутренней телесности. Осуществлялось изучение влияния социально-демографических, клинических, личностных факторов на формирование телесного образа Я и внутренней телесности у больных шизофренией.

Для коррекции телесных и психоэмоциональных нарушений разработан и внедрен специальный тренинг, в котором приняли участие 24 больных шизофренией, составившие три группы по 8 человек в каждой (10 женщин и 14 мужчин). Большая часть участников тренинга (85%) были в возрасте от 25 до 35 лет, длительность болезни составила от 3 до 15 лет. Все больные, участвующие в тренинге, получали стандартную фармакологическую терапию. Групповые занятия проводились два раза в неделю, длительность наблюдения пациентов составила 5 недель. Оценка эффективности тренинга выявила тенденцию к улучшению моторных навыков и координации движений. Отмечалось расширение двигательного диапазона, увеличение числа гармоничных и пластичных двигательных элементов, улучшение навыков психоэмоциональной саморегуляции.

Выводы. Выявление особенностей телесности у больных шизофренией с разным уровнем социального и личностного функционирования направлено на обоснование новых прогностических критериев психо-социальной адаптации при шизофрении и разработку комплекса мер по ее улучшению.

ЛИТЕРАТУРА

1. Райзман Е.М. Психические расстройства и субъективный телесный опыт (методология, клиника, терапия): Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — Томск, 2003. — 28 с.

Психолого-клиническое исследование детей, страдающих вегетососудистой дистонией

Баз Е.С., Баз Л.Л., Калинина М.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: выявить типичные нарушения психического развития у детей с вегетососудистой дистонией.

Материалы и методы исследования. В исследовании приняли участие 40 детей в возрасте от 6 до 17 лет, находившихся на лечении в общесоматическом стационаре с подозрением на сердечную или легочную патологию и прошедших полное педиатрическое, неврологическое обследование. После того как предварительный диагноз не был подтвержден, детям ставился диагноз вегетососудистой дистонии. В дальнейшем с письмен-

ного согласия родителей дети были обследованы психологом и психиатром.

Испытуемые обследовались нейропсихологическими пробами и патопсихологическими методиками. Психическое состояние детей оценивалось качественно с использованием оригинального «Протокола обследования детей». Информация о родителях и семье складывалась из анамнестических данных и сведений, полученных лечащими врачами в стационаре, а также с помощью разработанного полуструктурированного интервью. Для статистической обработки результатов

использовался метод главных компонент факторного анализа с варимакс-вращением и нормализацией Кайзера (программа SPSS).

Результаты и их обсуждение. Полученные результаты были сведены к 18 основным параметрам, или переменным, описывающим выявленные нарушения разной степени выраженности: высших психических функций, работоспособности, эмоционального фона, отношения между больным ребенком и матерью, сибсами, сверстниками. Построена корреляционная матрица. Проведен факторный анализ. Выделено восемь независимых факторов, определяющих связи между переменными. Наибольшую факторную нагрузку несли три из них. Фактор 1 отражал нарушенное взаимодействие со сверстниками и сниженный фон настроения (переменная «конфликтные отношения с одноклассниками», факторная нагрузка — 0,879; «нет друзей» — 0,782; «сниженный фон настроения» — 0,696;). Два других фактора выявляли нарушения высших психических функций: фактор 2 — «нарушения мелкой моторики» — 0,879, «нарушение предметного восприятия» — 0,808, «афазические расстройства» — 0,735; фактор

3 — «нарушения долговременной памяти» — 0,902 и «нарушения кратковременной памяти» — 0,863.

Таким образом, полученные данные можно интерпретировать как наличие у детей, страдающих вегетососудистой дистонией, различных нерезко выраженных нарушений, касающихся двух реальностей. В социальной сфере (фактор 1) для этих детей характерны проблемные отношения со сверстниками и отсутствие друзей, сопровождающиеся сниженным настроением. Возможно и обратное соотношение, когда сниженный фон настроения приводил к социальной дезадаптации. Обнаружены нарушения факторов 2 и 3, описывающих общую недостаточность функционирования высших психических функций.

Выводы. Выделены три фактора, свойственные изученной группе детей с проявлениями вегетососудистой дистонии:

- 1) проблемные отношения со сверстниками на фоне сниженного настроения;
- 2) нарушения мелкой моторики, предметного восприятия, афатические расстройства;
- 3) нарушение слухоречевой памяти, долговременной и краткосрочной.

Количественное определение N-ацетиласпартата в плазме крови методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектором

Баймеева Н.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

N-ацетиласпартат (NAA) — это аминокислота, содержащаяся в мозге и тканях центральной нервной системы, а также в других периферических тканях.

По литературным данным, NAA служит маркером деятельности нейронов — снижение концентрации NAA свидетельствует о гибели или нарушении функции нейронов, что наблюдается при болезни Альцгеймера, Паркинсона, рассеянном склерозе, церебральной ишемии, черепно-мозговых травмах [1]. Свидетельством функциональной полноценности нейронов служит то, что при заболеваниях, вызванных дисфункцией нейронов, после проведенного лечения восстанавливается или возрастает уровень NAA. При болезни Канавана отмечается высокий уровень NAA, вызванный невозможностью расщепления NAA аспартоацилазой. На сегодняшний день существуют два метода прижизненной оценки уровня NAA — магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и хроматография.

Целью исследования являлась разработка методики определения NAA в плазме крови посредством высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-детектором для последующего использования в клинической практике и исследования корреляционной зависимости концентрации NAA при психических заболеваниях.

Материалы и методы. Анализ образцов проводили на жидкостном хромато-масс-спектрометре Agilent 6410-2K Triple Quad (США) с использованием сочетанного метода ионизации электрораспылением и химической ионизации при атмосферном давлении (ESI + APCI).

Стационарная фаза — колонка Zorbax SB-C18 Rapid Resolution 4,6 × 100 мм, 3,5 мкм. Подвижная фаза состояла из смеси 0,2% HCOOH в метаноле и 0,2% HCOOH в воде (30:70, v/v), насос работал в изократическом режиме со скоростью потока 0,6 мл/мин, температура термостата колонки 30 °С. Объем вводимой пробы 10 мкл. Общее время разгонки 4 мин. Программное обеспечение: Agilent MassHunter B.01.04.

Результаты и обсуждение. Пробоподготовка заключалась в получении плазмы крови, последующем осаждении белков плазмы раствором 0,2% муравьиной кислоты и 0,05% трифторуксусной кислоты в метаноле и центрифугированием в течение 10 мин при 5000 g. В полученном супернатанте хромато-масс-спектрометрическим методом анализировали содержание NAA. Был произведен подбор условий (состав подвижной фазы, скорость элюирования, температура) хроматографического разделения. Также были оптимизированы условия масс-спектрометрического детектирования. Определение вещества проводили при отрицательной полярности работы источника в режиме мониторинга заданных масс. Детектор фиксировал MRM-переход для NAA (174 → 88,1 m/z, 174 → 58,1 m/z, 174 → 130 m/z). Калибровочная кривая описывалась уравнением: $C = 8,25 + 0,055 \times S$ (где S — площадь хроматографических пиков; C — концентрация NAA, нг/мл). Линейность наблюдали в диапазоне концентраций NAA 125–1000 нг/мл, коэффициент корреляции $r^2 = 0,999$. Время удерживания NAA составило $2,25 \pm 0,02$ мин. Предел

количественного обнаружения — 12,5 нг/мл. Степень извлечения NAA составила 49%.

Выводы: разработана высокочувствительная экспресс-методика определения N-ацетил-L-аспартата в плазме крови, отвечающая основным требованиям, предъявляемым к аналитическим методам.

Соответствие характера восприятия социальной поддержки и уровня тревожной и депрессивной симптоматики у молодых взрослых из нормативной популяции

Бойко О.М., Казьмина О.Ю., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: выявить влияние тревожной и депрессивной симптоматики на характер восприятия социальной поддержки у молодых взрослых из нормативной популяции.

Материалы и методы. Опросник «Восприятие социальной поддержки» (Бойко О.М., Казьмина О.Ю., 2012), шкала депрессии Бека, опросник Спилбергер-Ханина.

Материалом стали данные, полученные в ходе обследования 52 человек в возрасте от 25 до 40 лет, средний возраст $30,8 \pm 4,7$ года. У всех обследованных в анамнезе отсутствовало обращение за психиатрической помощью. Статистическая обработка полученных данных была проведена с использованием статпакета SPSS с помощью непараметрического коэффициента корреляции Спирмена.

Результаты. Выявлены отрицательные корреляции между выраженностью депрессивной симптоматики, измеряемой с помощью шкалы депрессии Бека, общим положительным восприятием социальной поддержки ($-0,280$ при $p \leq 0,05$) и положительным восприятием информационной социальной поддержки ($-0,276$ при $p \leq 0,05$). Получены положительные корреляции уровня ситуативной тревожности с уровнем отрицательного восприятия информационной социальной поддержки ($0,280$ при $p \leq 0,05$).

Обсуждение результатов. При обсуждении результатов необходимо отметить, что средние показатели депрессивной симптоматики по представленной выборке соответствуют уровню субдепрессии и умеренного депрессивного состояния ($12,3 \pm 8,1$), что позволяет рассматривать ее как контингент, обращающийся за амбулаторной психиатрической помощью при декомпенсации на фоне стресса. Полученные корреляционные показатели свидетельствуют о влиянии аффективной симптоматики на восприятие получаемой социальной поддержки. Так, депрессивная симптоматика, отрицательно коррелируя с общим уровнем положительного восприятия социаль-

ЛИТЕРАТУРА

1. Moffett J.R., Peethambaran A., Prasanth S. et al. N-Acetyl-aspartate reductions in brain injury: impact on post-injury neuroenergetics, lipid synthesis and protein acetylation // *Frontiers in Neuroenergetics*. — 2013. — Vol. 5. — P. 1–19.

ной поддержки, снижает возможности ее буферного по отношению к стрессу действия и отрицательно влияет на качество социальной сети респондента [2]. Отрицательные корреляции с уровнем положительного восприятия информационной социальной поддержки могут объясняться сужением восприятия с тенденцией к ригидному негативному восприятию, фиксирующему искаженную картину мира и сужающему круг возможностей для изменения ситуации и своего отношения к ней [1]. Положительная корреляция уровня ситуативной тревожности с выраженностью отрицательного восприятия социальной поддержки объясняется как искажающим воздействием аффекта на смысл получаемого сообщения, так и эффектом негативных установок по отношению к получаемой поддержке, что может быть связано с особенностью системы ценностей и самооценки респондента и требует учета при установлении с ним продуктивного контакта.

Выводы

1. Депрессивная и тревожная симптоматика ослабляет буферное действие социальной поддержки.
2. Так как актуальная тревожная симптоматика парциально негативно влияет на действие социальной поддержки, увеличивая уровень негативного восприятия информационного подтипа, необходимо при взаимодействии с такого рода пациентами начинать с предоставления других видов социальной поддержки.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бек А., Раш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. — СПб.: Питер, 2003. — 304 с.
2. Бойко О.М., Казьмина О.Ю. Соответствие характера восприятия социальной поддержки качеству ядра социальной сети // *Социальная психология и общество*. — 2014. — № 1. — С. 129–138.

Психологические факторы стигматизации родственников психически больных и их учет в повышении уровня комплаентности

Бойко О.М., Омельченко М.А., Казьмина О.Ю., Рябцева В.М., Щелокова О.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: анализ психологических факторов стигматизации родственников психически больных и их учет для повышения уровня комплаентности.

Материалы и методы. Материалом послужили данные обследования 17 родственников психически больных, госпитализированных в ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН с диагнозом

эндогенного заболевания (F20.0, F21.3, F21.4, F25.0, F25.1, F31.X по МКБ-10). Для выявления характера стигматизации и личностных особенностей представителей исследуемой группы применялись опросник «Психическое нездоровье в общественном сознании» [2], опросник SCL-90-R (адаптация Н.В. Тарабриной), Томский опросник ригидности Залевского [1]. Для статистической обработки данных использовался непараметрический коэффициент корреляции Спирмена в статпакете SPSS 17.0.

Результаты. Выявлены положительная корреляционная взаимосвязь между таким фактором стигматизации психического заболевания, как «контроль и отвержение», с уровнем фобической тревожности (0,696 при $p \leq 0,01$) и отрицательная между фактором «небиологические представления о психическом заболевании» и уровнем установочной ригидности (-0,498 при $p \leq 0,05$).

Обсуждение результатов. Значимую взаимосвязь уровня собственной фобической тревожности родственника психически больного с его представлениями о необходимости «социальной дистанции и ограничении прав душевнобольных» с тенденцией к переоценке слабости последних и восприятием их как неизлечимых, не имеющих возможности быть интегрированными в общество и нести ответственность за собственные действия [2], можно объяснить влиянием данного аффективного нарушения на отношение к пугающей ситуации, а также на поиск и обработку имеющейся о ней информации. Фобическая тревога, будучи стойкой реакцией страха, иррациональной и неадекватной по отношению к стимулу, приводила к формированию и закреплению избегающего поведения, что определяло потребность в комплексной командной работе специалистов в области психического здоровья как психокоррекционной, так

и зачастую психофармакологической помощи. Именно коррекция уровня тревоги способна повысить эффективность информационно-просветительской работы, направленной на увеличение реалистичности знаний родственника о возможностях и ограничениях, накладываемых психическим заболеванием на его близкого, что положительно сказывается на качестве ремиссии и уровне дальнейшей социальной адаптации. Знание обратной взаимосвязи небиологических представлений о психическом заболевании с выраженностью установочной ригидности, проявляющейся в наличии устойчивой мировоззренческой системы и системы ценностей [1], дает возможность использовать этот параметр как маркер степени комплаентности родственника в отношении лечения психически больного члена семьи. В свою очередь, это позволяет определять соотношение контроля со стороны врача и меру ответственности семьи при достижении оптимального результата лечения и увеличении продолжительности ремиссии.

Выводы. Характер стигматизирующих представлений о психической болезни дает возможность выработать индивидуализированную стратегию взаимодействия с родственником психически больного, направленную на повышение уровня его комплаентности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Залевский Г.В. Личность и фиксированные формы поведения. — М.: Изд-во «Институт психологии РАН», 2007. — 336 с.
2. Серебрянская Л.Я., Ястребов В.С., Ениколов С.Н. Социальные представления о психически больных и психиатрии в контексте проблемы стигматизации // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2002. — № 9. — С. 59–68.

Особенности динамики кататонических расстройств в структуре эндогенной депрессии

Болгов М.И., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: определение клинко-динамических закономерностей депрессивных расстройств и кататонической симптоматики в структуре эндогенных депрессий с установлением общей динамики и тенденций течения заболевания в целом.

Материал и методы. Обследованы 33 пациента (25 женщин и 8 мужчин) в возрасте 18–58 лет (средний возраст $36,7 \pm 3,4$ года), госпитализированных по поводу депрессивного состояния сложной структуры, протекавшего с явлениями кататонии. Основным методом исследования являлся клинко-психопатологический. Критерии исключения: пациенты с признаками тяжелого органического поражения ЦНС, с наличием тяжелых соматических и инфекционных заболеваний в стадии декомпенсации, а также с признаками зависимости от психоактивных веществ.

Результаты и обсуждение: установлено, что кататоническая симптоматика была представлена как генерализованными (18 больных, 54,5%), так и парциальными, «малыми» (Lambert, Minderet, 1972) (15 больных, 45,5%) ее формами, и в каждом из представленных вариантов ее присутствие отражало интенсивность и нарастание тяжести психопатологического расстройства.

Генерализованная кататоническая симптоматика, представленная преимущественно гипокINETической формой, возникала на высоте депрессивного состояния, ее динамика напрямую коррелировала с утяжелением проявлений депрессии. Для пациентов, у которых в структуре депрессии возникали явления парциальной, «малой» кататонии, представленной двигательными стереотипиями, состояниями субступора, пассивным негативизмом, явления кататонии практически не

коррелировали с тяжестью депрессивного синдрома и служили отражением существования дискинетических проявлений на доманифестном этапе и косвенным подтверждением флюктуации интенсивности депрессивного аффекта.

При 1-м варианте картина депрессивного синдрома наиболее приближалась к типичной. Гипотимический компонент был представлен меланхолическим и тревожным радикалами. Отмечались бредовые идеи ипохондрического содержания, самообвинения или греховности, правильный суточный ритм, имела место выраженная идеомоторная заторможенность. Присоединение кататонической симптоматики с явлениями восковой гибкости, формированием ступора с явлениями негативизма, служило отражением остроты аффективного состояния. Процесс редукции симптоматики отличался быстрой динамикой, аффективные и кататонические расстройства уменьшались достаточно равномерно до полного исчезновения последних. Течение заболевания оказывалось приступным или фазным и в целом было относительно благоприятным.

При 2-м варианте структуру депрессивного состояния составляли преимущественно апатодинамические расстройства, которые отличались значительным полиморфизмом и атипией. Нередко на первый план в структуре депрессий выступали проявления тревоги, обнаруживая тропность к интенсивности проявлений парциальной кататонической симптоматики. Кататоническая симптоматика у данной группы пациентов присоединялась

достаточно быстро и затем в течение длительного времени сохранялась на исходном уровне, не обнаруживая тенденции к генерализации. Также в этой группе отмечались деперсонализационные, обсессивно-фобические и дисморфофобические расстройства. Динамика редукции аффективной и кататонической симптоматики отличалась неравномерностью с опережением в отношении аффективных симптомов. Описанные состояния обладали затяжным характером течения. Заболевание имело преимущественно приступообразно-прогредиентное течение.

Выводы. На основании проведенного анализа выявлена психопатологическая и динамическая неоднородность депрессивных состояний, протекающих с явлениями кататонии. Показано существенное различие психопатологической структуры депрессии и структуры кататонических расстройств, их взаимовлияние и особенности динамики, а также тенденции течения заболевания в целом для каждой из групп.

ЛИТЕРАТУРА

1. Starkstein S.E. et al. Catatonia in depression: prevalence, clinical correlates, and validation of a scale // J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. — 1996. — Vol. 60. — P. 326–332.
2. Иванова Л.А., Рожкова М.Ю., Бобров А.С. Субкататоническая и кататоническая симптоматика в клинике манифестного депрессивного варианта шизоаффективного расстройства // Сибир. мед. журн. — 2012. — № 7. — С. 59–62.

Особенности клинической картины неполной ремиссии с остаточной психотической симптоматикой и социального функционирования больных с приступообразно-прогредиентным течением шизофрении на фоне адекватной антипсихотической терапии

Бурминский Д.С., Морозова М.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Несмотря на продолжающиеся разработки новых антипсихотических препаратов и наблюдающегося под их воздействием патоморфоза «классического» течения параноидной приступообразной шизофрении, сохраняется актуальность исследований, посвященных изучению недостаточного терапевтического ответа — формирования неполной ремиссии с остаточной психотической симптоматикой. Так, по данным ряда исследований, даже своевременное и адекватное лечение антипсихотиками приводит к формированию полной ремиссии после острого эпизода только в 60–85% случаев [1, 2], т.е. от 15 до 40% пациентов хотя бы частично резистентны к терапии. Предполагают, что недостаточный ответ на терапию может быть обусловлен, в частности, следующими обстоятельствами: индивидуальной вариабельностью нейрофизиологического патогенеза, индивидуальными особенностями метаболизма, особенностями клинической картины, длительностью заболевания и другими факторами [3].

Целью данного исследования являлось описание клинических особенностей и терапевтической динамики

ки резидуальных психотических образований в структуре неполной ремиссии у больных с приступообразно-прогредиентным течением шизофрении.

Материалы и методы. В исследование включались пациенты с диагнозом «шизофрения параноидная», в состоянии неполной ремиссии в виде остаточной бредовой или галлюцинаторно-бредовой симптоматики. Было обследовано 40 пациентов обоего пола (22 мужчины и 18 женщин), средний возраст составил 47 ± 11 лет, длительность заболевания $19 \pm 10,6$ года, возраст начала заболевания $25 \pm 9,6$ года. Исследование проводилось клиническим, психопатологическим и психометрическим (PANSS) методами.

Результаты. Средние показатели общего балла по шкале PANSS в исследуемой группе составили $73,7 \pm 14,3$ баллов, по позитивной подшкале PANSS — $13,8 \pm 3,7$ баллов, по негативной подшкале PANSS — $23,7 \pm 5,2$ баллов, по шкале общей психопатологии — $36,2 \pm 8,6$ баллов. Обнаруживалась разница в структуре клинической картины у мужчин и женщин: у мужчин выраженность негативных нарушений была достоверно

меньше, чем у женщин ($p < 0,05$), средний балл по негативной шкале для мужчин был равен $22,1 \pm 4,8$ балла, для женщин $25,2 \pm 5,3$ балла. Большая длительность заболевания, а также возраст на момент обследования больного коррелировал с большей тяжестью текущего состояния ($p < 0,001$ по PANSS). Возраст манифестации заболевания оказался связан как с общей тяжестью текущего состояния ($p < 0,001$ по PANSS), так и с выраженностью резидуальной психотической симптоматики ($p < 0,001$ по позитивной подшкале PANSS). Уровень социального функционирования измерялся шкалой GAF, средний балл по которой составил $38,8 \pm 11,8$. Обнаружилась, что больные с преобладанием резидуальной бредовой симптоматики нарушения социального функционирования и общей тяжести клинического состояния были связаны между собой ($p < 0,01$), в то время как у больных с преобладанием резидуальных галлюцинаторных расстройств такой связи не выявилось. У мужчин степень нарушения социального функционирования зависит от выраженности позитивной ($p < 0,001$ по позитивной подшкале PANSS), негативной симптоматики ($p < 0,001$ по негативной подшкале PANSS) и общей тяжести состояния ($p < 0,001$ по общему баллу PANSS), в то время как у женщин зависимость

обнаруживалась только для резидуальных позитивных симптомов ($p < 0,0001$ по позитивной подшкале PANSS).

Выводы. Группа больных с диагнозом «шизофрения параноидная» в состоянии неполной ремиссии в виде остаточной бредовой или галлюцинаторно-бредовой симптоматики выявляет признаки гетерогенности. Преобладание бредовых, а не галлюцинаторных расстройств, оказывает более существенное влияние на степень выраженности нарушения социального функционирования. Пол больных оказывал значительное влияние на выраженность негативных расстройств и на связь социального функционирования с различными аспектами клинической картины.

ЛИТЕРАТУРА

1. Zafar A. Sharif. Treatment refractory schizophrenia: how should we proceed? // *Psychiatric Quarterly*. — 1998. — Vol. 69. — Issue 4. — P. 263–281.
2. Bouhlef S., Jones Y., Khelifa E. et al. Prodromal symptoms in schizophrenic relapse: A descriptive and comparative study // *Encephale*. — 2012. — Vol. 38. — № 5. — P. 397–403.
3. Emsley R., Oosthuizen P.P., Kidd M. et al. Remission in first-episode psychosis: predictor variables and symptom improvement patterns // *J. Clin. Psychiatry*. — 2006. — Vol. 67. — № 11. — P. 1707–1712.

Психические расстройства, связанные с дупликациями в гене *FMR1*

Васин К.С.¹, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Воинова В.Ю.^{1,2,3}, Коростелев С.А.⁴, Юров И.Ю.^{1,2,5}

¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ Московский городской психолого-педагогический университет, Москва

⁴ Институт профессионального образования Первого МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

⁵ Кафедра медицинской генетики Российской медицинской академии постдипломного образования, Москва

Цель исследования. Вариации последовательности ДНК гена *FMR1*, как правило, связаны с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X, который является самым частым моногенным заболеванием, ассоциированным с аутизмом [1, 2]. Целью настоящей работы явилась оценка спектра психических расстройств, ассоциированных с вариациями числа копий последовательностей ДНК гена *FMR1*.

Материалы и методы. Анализ результатов полногеномного сканирования 168 пациентов, страдающих психическими расстройствами (идиопатические формы аутистических расстройств и умственной отсталости), проводился с использованием оригинальной биоинформатической технологии выявления патогенных генетических изменений — оценки вариаций числа копий последовательностей ДНК с помощью геномных, транскриптомных и эпигенетических баз данных [3].

Результаты и их обсуждение. У 19 пациентов женского пола (11,3%) были обнаружены мутации гена *FMR1* в виде инtragenных дупликаций. У четырех пациентов дупликация затронула 8–12-е экзоны, у трех — 7–12-е, у трех — 10–12-е, у двух — 8–16-е, у двух — 7–16-е,

у двух — 7–9-е, у одного — 7–16-е, у одного — 8–17-е и у одного — 9–17-е экзоны. У всех исследованных пациентов наблюдались аутистические расстройства различной степени тяжести. У 16 пациентов помимо аутистических расстройств также была обнаружена умственная отсталость умеренной и тяжелой степени. Зависимость степени нарушения психики от особенностей дупликаций последовательностей ДНК гена *FMR1* не была обнаружена. Примечательно, что данные дупликации ранее ни разу не индексировались в базах данных непатогенных геномных вариаций.

Выводы. Биоинформатический анализ данных полногеномного сканирования, проведенный в настоящей работе, свидетельствует о том, что инtragenные дупликации гена *FMR1* являются распространенной генетической причиной таких психических расстройств, как аутизм и умственная отсталость. Примечательно, что ранее подобные инtragenные дупликации не ассоциировались с нарушениями психики [1].

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // *Фундаментальные исследования*. — 2013. — Т. 4 (2). — С. 356–367.
2. Юров И.Ю., Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б. Умственная отсталость, сцепленная с хромосомой X, эпигенетические фе-

номены и аутизм // *Психиатрия*. — 2005. — № 1 (13). — С. 55–65.

3. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yuov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // *Mol. Cytogenet.* — 2012. — Vol. 5 (1). — P. 46.

Факторы восприятия опасности подростками с эндогенной психической патологией

Вещикова М.И., Зверева Н.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

30

Материалы конференции

Проблема восприятия опасности внешнего мира является актуальной при оценке психологических особенностей и поведения подростков при эндогенной психической патологии. В клинической практике у подростков с психическими заболеваниями [1, 3] отмечается ряд явлений, связанных с искажением восприятия опасности больными (картина недоверия и стремления к обособлению у больных шизофренией [2]; широкий спектр поведенческих проявлений, связанных с риском для себя).

Цель: выявить особенности восприятия опасности различного происхождения у подростков в норме и при эндогенной психической патологии, оценить их связь с личностными чертами.

Материалы и методы. *Контрольная группа:* 54 подростка (12–16 лет), учащихся МОУ «Средняя общеобразовательная школа № 1» г. Электросталь, ФГБОУ СПО «Электростальский медицинский колледж ФМБА». *Клиническая группа:* 23 подростка (12–17 лет), пациенты ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН (диагнозы F20, F21, F25).

Диагностический комплекс

1. РАТ (модифицированная инструкция: испытуемому предлагалось разделить карточки с опасными и безопасными ситуациями и описать их).

2. «Оценка степени опасности с опорой на фотографии» (авторская методика). Испытуемый должен разделить фотографии потенциально опасных мест и ситуаций, с которыми можно встретиться в повседневной жизни, на три группы по степени опасности.

3. Опросник агрессивного поведения Басса–Перри.

4. Тест Спилбергера–Ханина.

5. Опросник темперамента и характера ТСІ-125 (шкалы «Поиск новизны» и «Избегание вреда»).

Результаты. По результатам методики РАТ в группе больных был выявлен статистически значимый сдвиг количества ситуаций, оцениваемых как опасных, в сторону увеличения ($p < 0,01$). Балл воспринимаемой опасности (РАТ) отрицательно коррелирует с показателем физической агрессии ($-0,54$; $p < 0,01$) в клинической группе.

Были получены следующие связи показателей восприятия опасности («Оценка степени опасности с опорой на фотографии») с личностными параметрами: в контрольной группе балл воспринимаемой природной опасности положительно коррелирует с показате-

лями личностной тревожности ($+0,31$; $p < 0,05$) и гнева ($+0,34$; $p < 0,05$). В клинической группе показатели воспринимаемой опасности (в баллах) коррелируют таким образом: интегративный балл коррелирует отрицательно с уровнем поиска новизны ($-0,44$; $p < 0,05$); показатель социальной опасности положительно коррелирует с оценкой ситуативной тревожности ($0,42$; $p < 0,05$); показатель антропогенной опасности отрицательно коррелирует с показателем избегания вреда ($-0,43$; $p < 0,05$).

Обсуждение. Полученные результаты указывают на различия воспринимаемого уровня опасности межличностного взаимодействия подростками с нормальным развитием и с психической патологией (по данным РАТ), по прочим источникам опасности значимых различий не устанавливается. Выявленные различия в картине связей между показателями воспринимаемой опасности и личностными чертами в норме и патологии указывают на качественные особенности процесса оценки внешних угроз у подростков с эндогенной психической патологией. В контрольной группе значимые корреляции были получены между параметрами воспринимаемой природной опасности и уровнем ситуативной тревожности и гнева, что говорит о влиянии эмоционального компонента на этот процесс в норме. В клинической же группе значение имеют не только особенности эмоционального реагирования, но и показатели, в большей степени описывающие особенности поведения (физическая агрессия, поиск новизны и избегание вреда).

Выводы. 1. Обнаружены качественные различия в процессе восприятия опасности между здоровыми подростками и подростками с эндогенной психической патологией. 2. Имеются отдельные указания на повышение уровня воспринимаемой опасности социальных взаимодействий в клинической группе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Венар Ч., Кериг П. Психопатология развития детского и подросткового возраста — СПб.: Прайм-ЕВРОЗНАК, 2007. — 670 с.
2. Груле Г.В. (Гейдельберг). Психология шизофрении. Ч. 4 // *Независимый психиатрический журнал*. — 2010. — № 2.
3. Личко А.Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. — СПб.: Речь, 2010. — 256 с.

Соматизированные депрессии при вялотекущей шизофрении (типология, аспекты коморбидности)

Власюк А.П., Иванов С.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования. Психопатологическая характеристика, типология и коморбидные соотношения аффективных и соматизированных расстройств.

Материалы и методы. Выборка сформирована из числа больных, госпитализированных в клинику отдела по изучению пограничных состояний и психосоматических расстройств ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН и психотерапевтическое отделение УКБ № 3 кафедры психиатрии и психосоматики ФППОВ Первого МГМУ им. И.М. Сеченова по поводу соматизированных депрессий у пациентов с диагнозом вялотекущей шизофрении. Основным методом избран клинический. Учитывая сходство симптомов соматизированных депрессий с проявлениями соматической/неврологической патологии, проводилось всестороннее соматическое и неврологическое обследование пациентов.

Результаты и обсуждение. Выборка составила 54 наблюдения (30 женщин и 24 мужчины в возрасте от 18 до 65 лет; средний возраст $37,9 \pm 10,9$ года). На основании особенностей клинической картины выделено четыре типа депрессии. *Первый тип* — депрессии по типу соматопсихоза [1] ($n = 12$; 67% женщин; средний возраст 33 ± 11 лет) с проявлениями тревожно-астенической депрессии с подавленностью, ощущением безысходности, суицидальными мыслями на высоте тревоги в связи с тягостным характером испытываемых ощущений. Соматовегетативный симптомокомплекс (нарушения сна и аппетита, снижение веса, суточный ритм) выражен отчетливо. Тревога у пациентов этой группы носит характер агитации, паники. Отличительным признаком является выраженная астения. Характерны вегетативные кризы (повышение АД, субфебрилитет неясного генеза, тахикардия, сердцебиение, изменение цвета кожных покровов, кожные высыпания, озноб, тошнота). Ощущения представлены гомономными телесными сенсациями (мигрирующие боли в различных частях тела, жжение, парестезии), полиморфными сенестопатиями и сенестезиями — у 80% больных. *Второй тип* — меланхолические депрессии с акцентуацией

соматовегетативного комплекса ($n = 19$; 63% женщин; средний возраст $39,4 \pm 8,6$ года). В клинической картине — тревожно-тоскливая депрессия с витальной тоской, ангедонией, суицидальными мыслями, идеями вины, психомоторной заторможенностью, соматовегетативный симптомокомплекс, тревожные руминации, соматизированная тревога (тахикардия, повышение АД, сердцебиение, озноб, тошнота, запоры), монофронтные сенестопатии 93%. *Третий тип* — сенесто-ипохондрические депрессии ($n = 12$; 25% женщин; средний возраст $32,1 \pm 8$ лет). По своим проявлениям это — тревожно-апатические депрессии с такими симптомами, как подавленность, апатия, явления психической анестезии/моральной ипохондрии (54%). Соматовегетативный симптомокомплекс редуцирован у 60%. Соматизированная тревога, полиморфные сенестопатии и сенестезии имеют место почти во всех случаях (93%). *Четвертая группа* — соматизированные депрессии с конверсионной симптоматикой ($n = 11$; 64% женщин; средний возраст $46,5 \pm 10,5$ года). По клинической картине это тревожно-астенические депрессии с плаксивостью, метафоричным представлением тоски. Соматовегетативный комплекс редуцирован/отсутствует в 70% случаев. Типичны аггравация симптоматики, манипулятивное поведение, рентные установки, полиморфные конверсионные симптомы, истералгии, телесные фантазии.

Выводы. Выделенным типам соматизированных депрессий при вялотекущей шизофрении свойственны различные соотношения аффективных и соматизированных расстройств; соматоипохондрический симптомокомплекс напрямую связан с типом аффективного расстройства.

ЛИТЕРАТУРА

1. Смулевич А.Б., Волель Б.А., Сыркин А.Л., Львов А.Н. Соматопсихоз (коэстезиопатические расстройства психотического регистра) // Психиатрия. — 2007. — № 3 (27).

Аспекты конструктивной валидности методики «игровая задача» на группе больных с эндогенными расстройствами шизофренического спектра

Воронцова О.Ю., Медведева Т.И., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Целью настоящего исследования является анализ связи параметров выполнения игровой задачи с результатом другой методики, моделирующей принятие решений в ситуации неопределенности.

Материал и методы исследования. Обследованную когорту составили 57 мужчин, находящихся на лечении в стационаре с диагнозом «шизофрения».

При выполнении исследования были использованы две методики: компьютерная методика «Игровая задача» — IGT; тест Роршаха (оценка по системе Экснера).

Результаты и обсуждение. Игровая задача *Iowa gambling task* (IGT) была разработана для эмпирического подтверждения гипотезы соматических маркеров Дамасио [1, 3]. Этот тест позволяет изучать особенности принятия решений в условиях неопределенности. Конструктивная валидность дает информацию о степени измерения методикой теоретически (конструктивно) выделяемой черты, в данном исследовании анализировалась способность больных справиться с ситуацией неопределенности в тесте Роршаха.

Анализ корреляций параметров выполнения игровой задачи с тестом Роршаха показал, что выполнение игровой задачи (интегральный показатель «превышения хороших выборов над плохими на последних двух блоках по 20 ходов») значимо коррелирует с уровнем притязаний, количеством хороших фигур человека, отрицательно коррелирует с искажениями восприятия (на уровне статистической тенденции). Остаются на плохих колодах после большого штрафа те, у кого выражена ситуационная амбивалентность, выше показатели проективной идентификации. Эти больные дают больше ответов чистого цвета (что свидетельствует об отрицании негативных эмоций и замене их на позитивные, не соответствующие ситуации), у таких больных выше показатель, отражающий дискордантность когнитивных процессов (повышенный уровень структурирования сочетается с незрелостью перцептивных процессов, что приводит к вероятности эмоциональной дезорганизации, параметр DQv/+, в тесте Роршаха). Модельный параметр игровой задачи «внимание к проигрышу» [2] отрицательно коррелирует с проективной идентификацией, суицидной констелляцией, индексом депрессии, уровнем неконформизма, уровнем контроля за эмоциональной экспрессией (параметр FC:CF+C в тесте Роршаха), что говорит о возможности наличия эпизодов полной утраты контроля, когда аффективные проявления становятся неуправляемыми и импульсивными.

Таким образом, игровая задача хуже выполняется больными, которые в тесте Роршаха демонстрируют

искажения восприятия и снижение социальной мотивации. Игнорирование последствий своего выбора в игровой задаче связано с амбивалентностью, дискордантностью когнитивных процессов. Снижение внимания к проигрышу по сравнению с выигрышем отмечается у больных с высоким показателем суицидной констелляции и снижением контроля за эмоциональной экспрессией.

Выводы. Показано, что показатели игровой задачи, отражающие способность принимать решения в неопределенной ситуации, у больных с эндогенными расстройствами шизофренического спектра связаны со способностью совладания с неопределенной ситуацией в тесте Роршаха.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева Т.И., Ениколопова Е.В., Ениколопов С.Н. Гипотеза соматических маркеров Дамасио и игровая задача (IGT) (обзор литературы) // Психологические исследования. — 2013. — Т. 6 (32).
2. Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Бархатова А.Н., Каледа В.Г., Ениколопов С.Н. Особенности эмоциональной регуляции принятия решений при приступообразной шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте (в печати).
3. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H. et al. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex // Cognition. — 1994. — Vol. 50 (1–3). — P. 7–15.

Некоторые вопросы прогноза приступообразной шизофрении, манифестирующей в юношеском возрасте

Голубев С.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Трудности, связанные с модифицирующим влиянием юношеского возраста, оправдывают сохраняющийся высокий интерес исследователей к изучению эндогенной психической патологии, манифестирующей в этом возрасте. Ученые констатируют наличие устойчивой связи между психобиологическими процессами, происходящими в юности, и возрастом начала болезни, а также особенностями ее течения и прогнозами. Однако в отношении понимания перспектив прогноза и исхода позиции исследователей кардинальным образом разнятся. Так, часть авторов (Бархатова А.Н., 2005; Каледа В.Г., 2010) подчеркивают большую степень тяжести психозов именно с началом в юношеском возрасте, другие же (Пашковский В.Э., 2006), напротив, признавая высокую патопластичность процессов в данный период, расценивают его как предиктор благоприятного течения заболевания.

Цель исследования: определение прогностической значимости возраста манифестации шизофрении и его корреляций с выраженностью негативных расстройств, типом течения заболевания и его исходом на этапе отдаленного катамнеза.

Материалы и методы. Обследовано 60 больных, перенесших первый приступ шизофрении в юношеском

возрасте (16–25 лет), с длительностью последующего катамнеза 20–25 лет. У 28 пациентов (1-я группа) заболевание манифестировало в период с 16 до 20 лет, у 32 больных (2-я группа) — с 21 до 25 лет. Применялись клиничко-психопатологический, клиничко-катамнестический, статистический (Statistica 6.0), а также психометрический методы (шкала PANSS).

Результаты. В процессе анализа прогностического значения возраста больных к моменту манифестации психоза было установлено, что у пациентов первой группы благоприятные разновидности течения — одноприступное и регрессиентное — были выявлены с одинаковой частотой в 14,3% случаев (4 чел.), по типу «клише» заболевание протекало у 14,3% обследованных (4 чел.), у 35,7% больных шизофренический процесс приобретал прогрессиентный характер (10 чел.) и в 21,4% наблюдений (6 чел.) происходил переход к прогностически наиболее неблагоприятному непрерывному течению ($p < 0,01$). Инвалидность различных групп была определена у 64,3% пациентов (18 чел.). В браке состояли 14,3% пациентов (4 чел.), в разводе — 14,3% (4 чел.), остальные собственной семьи не имели.

При суммарной клиничко-социальной оценке прогностического значения возраста манифестации пси-

хоза на момент катамнеза, обозначенного как «исход» (по E. Lauronen, 2007), было установлено с высокой степенью статистической достоверности ($p < 0,01$), что относительно неблагоприятный и неблагоприятный уровни исхода имели место преимущественно в случаях манифестации психоза в возрасте 16–20 лет (39,3 и 28,6% соответственно). Относительно благоприятный исход был зафиксирован в 25% случаев, благоприятный исход — лишь в 7,14% случаев ($p < 0,05$).

Средний общий балл по шкале PANSS составил $66,4 \pm 7,2$; негативная субшкала $26,8 \pm 3,4$. Соотношение суммарных показателей позитивной, негативной подшкал, подшкалы общей психопатологии и общего балла шкалы было таково: общий показатель позитивной подшкалы составлял 28,4%, негативной подшкалы — 40,4%, общей психопатологии — 31,2% от общего показателя шкалы PANSS.

У больных второй группы частота благоприятных и относительно благоприятных типов течения заболевания оставалась на том же уровне. Так, одноприступная и регрессирующая разновидности были установлены в 12,5% случаев (4 чел.), течение по типу «клише» — у 18,7% пациентов (6 чел.). При этом выше была частота встречаемости прогрессирующей разновидности течения — 43,7% наблюдений (14 чел.) и ниже — доля непрерывных форм — 12,5% (4 чел.) ($p < 0,05$). Инвалидность различных групп была установлена у 50% пациентов (16 чел.). В браке состояли 18,7% пациентов (6 чел.), в разводе — 25% (8 чел.), прочие в брак не вступали.

При комплексной клинико-социальной оценке уровня исхода на момент катамнестического обследования было установлено, что в целом прогноз заболевания у данной группы пациентов является относительно более благоприятным ($p < 0,01$): наиболее частым здесь оказался относительно неблагоприятный исход (34,4%),

но благоприятный и относительно благоприятный уровни исхода отмечались в сумме в 46,9% случаев, а неблагоприятный исход был отмечен лишь в 18,8% наблюдений ($p < 0,05$).

Средний общий балл по шкале PANSS составил $57,2 \pm 6,6$; негативная субшкала — $20,8 \pm 3,6$. Соотношение суммарных показателей позитивной, негативной подшкал, подшкалы общей психопатологии и общего балла шкалы: общий показатель позитивной подшкалы — 24,4%, негативной подшкалы — 36,4%, общей психопатологии — 35,2% от общего показателя шкалы PANSS.

Выводы. Таким образом, в целом была выявлена общая закономерность, свидетельствующая о том, что течение заболевания тем тяжелее, а его исход тем хуже, чем моложе возраст больного к моменту его манифестации. Установленная закономерность совпадает с мнением большинства исследователей о наличии прямой зависимости между ранним возрастом начала заболевания и манифестации психоза и неблагоприятным прогнозом и исходом заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Бархатова А.Н. Эндогенный юношеский приступообразный психоз с кататоническими расстройствами в структуре манифестного приступа: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.
2. Каледа В.Г. Юношеский эндогенный приступообразный психоз: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2010. — 42 с.
3. Пашковский В.Э. Психические расстройства с религиозно-мистическими переживаниями: Краткое руководство для врачей. — СПб.: Издательский дом МАПО, 2006. — 144 с.
4. Lauronen E. Course of illness, outcome and their predictors in schizophrenia (The Northern Finland 1966 Birth Cohort study) // Acta Universitatis Oulunsis D Medica 910. — Oulun Yliopisto, Oulu, 2007. — 115 p.

Паническое расстройство и аффективная патология (аспекты коморбидности)

Горбунова А.А., Колюцкая Е.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования. Анализ соболезенных соотношений между симптомами панического расстройства и депрессивными проявлениями в рамках аффективных расстройств (за исключением случаев, отнесенных к невротоподобной шизофрении).

Материалы и методы. Изученная выборка сформирована из числа больных, госпитализированных в клинику отдела по изучению пограничных состояний и психосоматических расстройств ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН по поводу панического расстройства, коморбидного аффективной патологии непсихотического уровня. Основным методом избран клинический. Учитывая сходство симптомов панического расстройства и некоторых депрессивных нарушений с проявлениями соматической/неврологической патологии, пациентам проводилось всестороннее соматическое и неврологическое обследование.

Результаты и обсуждение. Изученную выборку составили 40 пациентов (23 мужчин и 17 женщин в воз-

расте от 19 до 52 лет; средний возраст $31,8 \pm 9,3$ года). В структуре аффекта преобладали неглубокие депрессии с доминированием тревожных проявлений и апатии. Витальные признаки отмечены в единичных наблюдениях. Паническое расстройство представлено паническими атаками (ПА) с преобладанием танатофобии. Типичными соматовегетативными проявлениями ПА были кардиальные симптомы, гипервентиляция, общие вегетативные симптомы. Частота возникновения ПА варьировала в широком диапазоне — от единичных до регулярно повторяющихся. Стойкой агорафобии не зарегистрировано ни в одном наблюдении. В части наблюдений ($n = 5$) ограничительное поведение носило эпизодический характер (в пределах аффективной фазы). На основании особенностей клинической картины сочетанных тревожно-депрессивных проявлений выделено два типа коморбидности.

При первом типе коморбидности ($n = 16$) клиническая картина депрессии представлена тревожно-апати-

ческим аффектом, в структуре депрессии преобладают идеаторные расстройства — руминативное мышление с идеями малоценности и несостоятельности. Патологические телесные сенсации представлены минимально. В структуре аффективных расстройств присутствуют элементы алекситимии. ПА представлены очерченными вегетативными пароксизмами с выраженной танатофобией. Ни в одном из наблюдений не выявлено формирования агорафобии. Панические приступы регистрируются преимущественно в начале депрессивной фазы и подвергаются обратному развитию совместно с депрессивной симптоматикой. Ремиссии (средняя длительность $18,4 \pm 3,4$ месяца) соответствуют синдромальным [1].

При *втором типе* коморбидности ($n = 24$) в структуре депрессий выражена соматизация. В статусе доминируют явления сенстоипохондрии [2]. Регистрируются нестойкие функциональные нарушения с тревожными опасениями наличия соматического заболевания, но не приводящие к формированию стойких ипохондрических идей. Доминируют регулярно повторяющиеся ПА на всем протяжении аффективной фазы, ограничительное поведение парциальное. Частота ПА в периоды ремиссий варьирует в широких пределах. Симптомы агорафобии полностью редуцируются на этапе становления ремиссии. Во всех наблюдениях установлен униполярный тип течения аффективного рас-

стройства (рекуррентное депрессивное расстройство). Ремиссии (средней длительностью $13,4 \pm 2,6$ месяца) соответствуют симптоматическим [1].

Выводы. Выделенные типы коморбидности имеют различные стереотипы динамики ПА и депрессий. При первом типе депрессивные и тревожно-фобические расстройства реализуются в рамках единого симптомокомплекса (котимия [3]). При втором типе коморбидности паническое и рекуррентное депрессивное расстройство выступают в качестве относительно независимых психопатологических образований с собственными стереотипами динамики: непрерывным — при паническом расстройстве, фазным — при депрессивном (амплификация).

ЛИТЕРАТУРА

1. Смуглевич А.Б., Андриященко А.В., Романов Д.В., Захарова Н.В. Ремиссии при аффективных заболеваниях (эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика) // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2014. — № 3. — С. 4–13.
2. Leonhard K. Aufteilung der endogenen Psychosen. — Berlin, 1957. — 342 s.
3. Tyrer P. The case for cothymia: Mixed anxiety and depression as a single diagnosis // Br. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 179. — P. 191–193.

Алекситимия у детей. Расстройства эмоциональной сферы

Грибков Н.Б., Центр социальной помощи семье и детям «Сокол», Москва

Проблема распознавания психосоматических расстройств занимает одно из центральных мест не только в медицине, но и в современной практической психологии. Своевременная диагностика и коррекция первичной алекситимии может существенно улучшать прогноз и предотвращать рецидив негативных эмоций как следствие ограниченности спектра эмоционального опыта, что существенно снижает риск девиантного поведения несовершеннолетних.

Цель исследования: оценка выраженности алекситимических черт у детей младшего школьного возраста с девиантным поведением.

Материалы и методы. Обследовано 70 учеников в возрасте 10–11 лет из двух классов коррекции (5-й класс). Контрольная группа (30 человек) была сформирована методом случайной выборки среди младших школьников данной возрастной группы. Исследование проводилось на базе учреждений образования Северного округа города Москвы. В качестве психодиагностических методик использовались: 1) 26-пунктовая Торонтская алекситимическая шкала (TAS) и ее краткая версия (TAS-20), оценивающие три основные характеристики алекситимии — трудность идентификации чувств, нарушение вербализации эмоций и степень фокусирования на внешних событиях; 2) проективная «Азбука настроений». Испытуемым предъявлялись изображения людей, выражающих различные настроения и эмоциональные состояния. Испытуемый описывал действия или ситуа-

цию, которая предположительно привела к изображенному состоянию. Полученные результаты оценивались методом контент-анализа.

Результаты исследования показали, что когнитивная сфера лиц с алекситимическими чертами отличается недостаточностью воображения, преобладанием наглядно-действенного мышления над абстрактно-логическим, слабостью функции символизации и категоризации в мышлении. Эмоциональная сфера отличается слабой дифференцированностью и неспособностью к распознаванию собственного эмоционального состояния и эмоционального состояния других людей. Личностный профиль характеризуется инфантильностью и недостаточностью функции рефлексии и саморегуляции. Совокупность перечисленных качеств приводит к трудностям и конфликтам в межличностных отношениях, когда вследствие низкой эмоциональной дифференцированности возникают кратковременные, но резко выраженные в поведении аффективные срывы, причины которых плохо осознаются школьниками. Анализ ответов позволил обнаружить зоны конфликтных отношений, систему самооценки, стратегии поведения в стрессовых и конфликтных ситуациях, ведущие мотивации и другие характеристики личности у лиц с формированием девиантного поведения. У испытуемых контрольной группы связь изначально малого количества конфликтных ситуаций с наличием у детей расстройств эмоциональной сферы, в частности алекситимии, не выявлена.

Выводы

1. Результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о том, что часть детей, имеющих конфликты в школе, обладают алекситимическими чертами.
2. Полученные результаты определяют рекомендации по психологическому сопровождению младших

школьников, имеющих алекситимические черты: а) создание условий, удовлетворяющих повышенную потребность детей в безопасности и контроле, обеспечивая поддержку и эмпатию; б) современные психодинамические подходы в овладении детьми из «группы риска» умений и навыков распознавания эмоций.

Характеристика когорты больных с галлюцинаторными психозами позднего возраста, госпитализированных в гериатрическое отделение ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева с 2011 по 2013 г.

Громова Н.С., отдел гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН; ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева, Москва

Старение населения — одна из доминирующих тенденций XXI века. Согласно официальному демографическому прогнозу, в 2030 г. доля населения в возрасте 65 лет и более возрастет до 18%. Увеличение численности пожилых и стариков в общем населении сопровождается ростом психических расстройств, характерных для позднего возраста, среди которых существенное место занимают галлюцинаторные психозы. В настоящее время в связи с появлением новых более точных методов диагностики (МРТ, КТ) и новых поколений лекарственных препаратов возможности изучения как психопатологической структуры, так и патогенетических механизмов и лечения этой группы психозов значительно возросли.

Целью исследования явилось изучение частоты, особенностей психопатологической структуры и нозологической принадлежности галлюцинозов позднего возраста в контингенте психогериатрического отделения.

Материалы и методы. С 2011 по 2013 г. невыборочным методом составлена когорта из 50 пациентов в возрасте 60 лет и старше (медиана возраста составила 79,5 года) с впервые развившимися в позднем возрасте галлюцинаторными психозами, что составило 5,1% от общего числа пациентов ($n = 981$), поступивших в 27-е отделение ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева за указанный период. Для исследования данной когорты пациентов использовались следующие методы — клинико-психопатологический, психометрический (шкалы MMSE, Hachinsky, NPI), нейровизуализационный (МРТ, КТ), клинико-катамнестический, статистический. Работа проводилась на базе геронтологического отделения № 27 ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева.

Результаты. В когорте преобладали лица старческого возраста: 50% пациентов были в возрасте 80 лет и старше, 44% — от 70 до 79 лет и только 6% пациентов — в возрасте 60–69 лет. Группа обследованных пациентов оказалась неоднородной как по синдромальным, так и по нозологическим характеристикам. По синдромальной структуре галлюцинаторного психоза больные распределились следующим образом: истинный вербальный галлюциноз — 28 больных (56% от общего числа больных), истинный зрительный галлюциноз — 12 человек (24%), из них 4 пациента — с галлюцинозом Шарля Бонне (8%), сочетанный истинный вербальный и зрительный галлюциноз — у 7 больных (14%), тактильный галлюци-

ноз — у 2 больных (4%) и у одной больной (2%) — галлюцинаторно-бредовый психоз с псевдогаллюцинаторными расстройствами. У большинства пациентов (70%) галлюцинаторная симптоматика сопровождалась бредом (бредовые идеи ущерба — 74%, заражения — 6%, отравления — 11%, преследования — 9%), при этом у 83% больных тематика бреда была непосредственно связана с галлюцинозом. В подавляющем большинстве случаев (76% от общего числа больных) галлюциноз возникал на фоне деменции различной тяжести и этиологии. Только у 12 человек (24%) не установлено клинических признаков деменции, хотя при МРТ головного мозга были обнаружены признаки распространенного перивентрикулярного лейкоареоза и/или множественные глиозные очаги в подкорковом сером веществе при умеренном поражении белого, а также расширение ликворосодержащих пространств. Распределение больных с различными типами галлюциноза не имело сколько-нибудь очевидной предпочтительности по отношению к нозологической принадлежности психоза.

Выводы. Таким образом, можно говорить о синдромальной и нозологической неоднородности галлюцинаторных психозов позднего возраста, а также об ассоциации таких психических расстройств со старческим возрастом и наличием признаков нейродегенеративного, сосудистого или сочетанного (альцгеймеровско-сосудистого) поражения головного мозга. По частоте встречаемости в общем контингенте больных с поздними галлюцинаторными психозами отмечено явное преобладание истинных вербальных галлюцинозов, преимущественно сопровождающихся малоразработанными конкретными бредовыми идеями ущерба, преследования, режы — отравления и заражения, вытекающими из содержания галлюциноза.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Клинико-эпидемиологическое исследование психического состояния группы лиц позднего возраста из общего населения // Журн. невропатол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 1981. — Т. 83. — № 9. — С. 1338–1345.
2. Гонтмахер Е. Проблема старения населения в России // Мировая экономика и международные отношения. — 2012. — № 1. — С. 22.
3. Штернберг Э.Я. Геронтологическая психиатрия. — М.: Медицина, 1977. — 216 с.

Результаты скрининга детей с тяжелыми формами умственной отсталости и аутизма на наличие синдрома умственной отсталости, сцепленного с ломкой хромосомой X

Данилина К.К., Усман Н.Ю., Мамохина У.А., Переверзева Д.С., Вершинина Н.Г., Горбачевская Н.Л., Научный центр психического здоровья РАМН; ГБОУ ВПО МГППУ, Москва

Синдром умственной отсталости, сцепленный с ломкой хромосомой X (FRAXA), — наследственное заболевание, характеризующееся нарушением когнитивного развития, поведенческими, эмоционально-личностными и коммуникативными расстройствами. От 15 до 30% детей с этим синдромом полностью удовлетворяют критериям диагноза «аутизм», а в целом 90% имеют расстройства аутистического спектра (РАС) [1, 2]. Большинство пациентов с этим синдромом имеют признаки дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ). В качестве главного этиологического фактора выступает дефицит белка FMRP из-за дефекта функционирования гена *FMR1*, что приводит к нарушению синаптических контактов. Достоверная диагностика FRAXA базируется на определении числа CGG-повторов в промоторе этого гена. Распространенность заболевания достаточно высока: от 1:4000 до 1:2500 среди лиц мужского пола. В настоящее время в нашей стране диагностика этого заболевания крайне низкая. Детям и подросткам с неустановленным синдромом FRAXA врачи, как правило, ставят диагнозы «шизофрения», «РАС», «интеллектуальная недостаточность», «СДВГ».

Целью настоящего исследования было выявление с помощью скрининга детей с синдромом FRAXA среди испытуемых с недифференцированными формами умственной отсталости и аутизма и описание профиля их когнитивного и адаптивного развития. Пилотажное скрининговое исследование было проведено на базе Научно-практического центра детской психоневрологии г. Москвы и ГБОУ ЦЛП и ДО «Наш дом» г. Москвы.

Материалы и методы. В скрининге приняли участие 73 ребенка (55 мальчиков и 18 девочек) в возрасте от 7 до 16 лет с тяжелыми формами умственной отсталости и аутизма. Исследование включало молекулярно-генетическое определение количества CGG-повторов в промоторе гена *FMR1* и психологическое тестирование с помощью шкалы адаптивного поведения Вайнленд, психолого-образовательного теста (PEP-3), стандартизированного исследования поведения при аутизме (ADOS), социально-коммуникативного опросника (SCQ).

Результаты. У 5 детей (4 мальчика и одна девочка) анализ генетического материала (слюны) выявил уве-

личение количества CGG-повторов (> 200) в промоторе гена *FMR1*, что свидетельствовало о полной мутации и приводило к постановке диагноза «синдром умственной отсталости, сцепленный с ломкой хромосомой X» (FRAXA). Показатели уровня адаптации по шкале Вайнленд у детей с FRAXA соответствовали низкому уровню, глубокий дефицит адаптации не был отмечен ни в одном случае. У детей с FRAXA значения по всем шкалам (коммуникация, повседневные навыки и социализация) оказались выше, чем у детей с недифференцированной умственной отсталостью и аутизмом. По данным PEP-3, при выраженной задержке когнитивного развития у пациентов с FRAXA на первый план выступали трудности зрительно-моторной координации. В 70% случаях балл по SCQ превышал пороговые значения, что указывало на наличие у этих детей с FRAXA симптоматики, характерной для РАС. Интересно отметить, что с помощью методики ADOS были выявлены различия в профиле аутистической симптоматики. Так, для пациентов из группы РАС были в большей степени характерны нарушения социального взаимодействия и трудности организации игровой деятельности, а для пациентов с FRAXA на первый план выступали нарушения общения.

Выводы. По результатам скрининга частота встречаемости FRAXA в группе детей с недифференцированными формами умственной отсталости и аутизма составила 6%, что соответствует литературным данным [2]. Для пациентов с FRAXA характерен определенный профиль аутистической симптоматики. Адаптивные возможности пациентов с FRAXA выше, и они в целом имеют более благоприятный прогноз в сфере адаптивного функционирования по сравнению с общей группой детей с умственной отсталостью и аутизмом неясной этиологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Тюшкевич С.А. Особенности поведения и когнитивных нарушений у детей и подростков с синдромом умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М., 2010. — 24 с.
2. Hagerman R.G., Cronister A. Fragile X syndrome. Diagnosis, treatment and research. — 1996. — 481 p.

Проблема психологической коррекции психического инфантилизма у подростков с органическими непсихотическими нарушениями и шизотипическим расстройством личности

Дементьева Л.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Проблема психического инфантилизма определяется как распространенностью психической незрелости среди подростков (1,6% в детско-подростковой популя-

ции), так и существенной ролью, которую инфантилизм играет в развитии социальной дезадаптации и девиантного поведения в этом возрасте.

Цель исследования — изучить роль общего и эмоционального интеллекта у подростков с органическими непсихотическими нарушениями и шизотипическим расстройством личности в сочетании с признаками психического инфантилизма и разработать комплекс рекомендаций по психологической коррекции.

Материал и методы исследования. Исследование проводилось на базе ГБУЗ ПКБ № 15 ДЗМ и ГБОУ СОШ № 919 г. Москвы, гимназии № 10 г. Луховицы Московской области, лицея № 1580 при МГТУ им. Н.Э. Баумана. Было обследовано 245 подростков в возрасте 15–17 лет. 105 подростков являлись учащимися общеобразовательных школ, не имеющими установленной психической патологии. Из 140 пациентов с выявленными психическими нарушениями у 70 диагностировано формирующееся шизотипическое расстройство личности (F21.8), еще у 70 — органическое непсихотическое расстройство (F06.6–F06.8). С целью сравнения особенностей психического инфантилизма при разных нозологических формах подгруппы обследованных составили в равной пропорции пациенты с психологической незрелостью и без ее признаков. В исследовании использовались следующие методики: тест эмоционального интеллекта Дж. Мэйера, П. Сэловея и Д. Карузо [1] и тест диагностики уровня развития интеллекта Д. Векслера [2].

Полученные результаты и их обсуждение. Анализ результатов показал, что в норме уровень эмоционального интеллекта (ЭИ) соотносится с общим (ОИ). Причем чем ближе показатель ОИ к средним популяционным значениям, тем меньше рассогласованность между ЭИ и ОИ. При психических нарушениях обнаруживается несоответствие между параметрами ОИ и ЭИ. У пациентов с шизотипическим расстройством личности

выявлено нарушение иерархии компонентов ЭИ и ОИ, а у больных с органическими непсихотическими расстройствами уровень развития ЭИ выше, чем в норме. При этом психический инфантилизм усугубляет нарушения, связанные с нозологией.

Полученные данные позволили разработать рекомендации по психологической коррекции и абилитации. В комплекс мероприятий, направленных на повышение социальной компетенции и адаптации больных, были включены оптимизация когнитивного функционирования с применением сенсомоторной коррекции по методу замещающего онтогенеза и нейропсихологической коррекции высших психических функций, формирование у подростков навыков распознавания и дифференциации собственных и чужих эмоций, социально приемлемых способов выражения эмоций, а также адекватной их регуляции, проведение индивидуальных и групповых занятий по созданию и повышению качества коммуникативных навыков. Неотъемлемой частью реабилитационной программы было включение психообразовательной работы как с родителями для коррекции дисфункций семейных систем и внутрисемейных установок, так и с педагогами — по вопросам особенностей развития личности на этапе взросления и специфике проведения учебного процесса.

ЛИТЕРАТУРА

1. Серегина Е.А., Ветрова И.И. Тест Дж. Мэйера, П. Сэловея, Д. Карузо «Эмоциональный интеллект» (MSCEIT v. 2.0): Руководство. — М.: Изд-во Института психологии РАН, 2010. — 176 с.
2. Филимоненко Ю.И., Тимофеев В.И. Тест Векслера: диагностика уровня развития интеллекта (взрослый вариант): Методическое руководство. — СПб.: Иматон, 2004. — 112 с.

Психологические факторы формирования тревоги о здоровье у пациентов с ишемической болезнью сердца

Желонкина Т.А., Ениколопов С.Н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

В настоящее время исследователи (Гафаров В.В., 2005; Погосова Г.В., 2004) отмечают важную роль тревожных состояний в течении ишемической болезни сердца (ИБС). Высокий уровень личностной тревожности становится фактором, ухудшающим клиническую картину кардиальной патологии, или предиктором ранней летальности при ИБС (Копылов Ф.Ю., 2008). Ряд авторов постулирует определяющую роль преморбидных особенностей личности в манифестации тревожных состояний при соматических заболеваниях (Волель Б.А., 2009; Смулевич А.Б., 2011; Пушкарев Д.Ф., 2013). Тревога о здоровье (*health anxiety*; Barsky A., 1990; Lucock M., 1996; Abramowitz J., 2007) рассматривается как вариант тревожного состояния, вызванного неверной обработкой телесной информации, иррациональными убеждениями о болезни, страхом возникновения заболевания. *Актуальным* представляется выявление специфических психологических факторов, детерминирующих тревогу о здоровье у пациентов ИБС.

Гипотеза исследования — факторами, участвующими в формировании тревоги о здоровье у пациентов ИБС, являются когнитивная обработка телесной информации, иррациональные представления о телесном, здоровье и болезни, особенности личности.

Цель исследования — выявление специфических для больных ИБС факторов, оказывающих вклад в формирование тревоги о здоровье.

Материалы и методы. Выборку составили 50 пациентов (28 мужчин и 22 женщины, средний возраст — 63 ± 11 лет) с верифицированным диагнозом гемодинамически значимого стеноза коронарных артерий (Сыркин А.Л., Сыркина Е.А., 2011) и длительностью течения ИБС не менее двух лет. Все больные находились на лечении в клинике кардиологии Первого МГМУ им. И.М. Сеченова и были консультированы академиком РАН А.Б. Смулевичем на базе психосоматического отделения Первого МГМУ.

Логика исследования предполагает сочетание методик: 1) краткий опросник тревоги о здоровье SHA1 (Salkovskis P., 2002), адаптированный нами и коллегами (Желонкина Т.А., Ениколопов С.Н., Ермушева А.А., 2014); 2) опросник когнитивных установок о теле и здоровье CABAh (Rief W., 1998); 3) методика «Сегменты» (Саламова Д.К. и соавт., 2003); 4) пятифакторный опросник (McCrae R.R., 1987). Статистическая обработка проводилась с помощью SPSS 19.0 с использованием регрессионного анализа.

Результаты и их обсуждение. Регрессионная модель объясняла 70% дисперсии. Значимыми в формировании тревоги о здоровье оказались фактор внутренней телесности (выбор грудной клетки как наиболее важной телесной зоны), когнитивная переработка информации о теле (отношение к телу как к слабому и истощенному), фактор «Открытость опыту» (с отрицательным коэффициентом). Таким образом, фиксация на ощущениях в грудной клетке, вероятно, вызванная ощущением угрозы жизни от этой телесной зоны, в сочетании с доминированием в сознании установок об уязвимости тела, повышает возможность появления высокого уровня тре-

воги о здоровье. Закрытость новому опыту и ригидность личностных установок не позволяют пациенту принять более гибкие представления о здоровье и болезни. В этой связи тревога о здоровье становится основным содержанием сознания, детерминирует содержание мыслей, меняет смысловую структуру личности.

Выводы. Для построения грамотного взаимодействия врач—пациент и определения мишеней психотерапевтического воздействия необходим учет психологических факторов, участвующих в формировании тревоги о здоровье.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Волель Б.А.* Небредовая ипохондрия при соматических, психических заболеваниях и расстройствах личности (психосоматические соотношения, психопатология, терапия): Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2009. — 28 с.
2. *Желонкина Т.А., Ениколопов С.Н., Ермушева А.А.* Адаптация русскоязычной версии методики P. Salkovskis «Краткий опросник тревоги о здоровье» (Short Health Anxiety Inventory) // Теоретическая и экспериментальная психология. — 2014. — Т. 7. — № 1. — С. 30–37.

Ремиссии при аффективной патологии

Захарова Н.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Целью исследования был клинико-эпидемиологический анализ ремиссий при рекуррентной депрессии: определение эпидемиологических характеристик, психопатологической структуры, типологии; оценка коморбидных соотношений с расстройствами личности, разработка методов дифференцированной терапии.

Материалы и методы исследования: исследование проведено в отделе по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель — акад. РАН А.Б. Смулевич) ФГБУ НЦПЗ РАМН (директор — акад. РАН А.С. Тиганов) с использованием клинико-эпидемиологического, психопатологического и клинико-катамнестического методов обследования. Выборку поперечного эпидемиологического исследования составили 450 пациентов (314 женщин, 136 мужчин, средний возраст $45,4 \pm 13,3$ года) с аффективными заболеваниями, протекающими с проявлениями депрессивной патологии. Из них сформирована клиническая выборка — 186 пациентов с ремиссией при рекуррентном депрессивном расстройстве (РДР).

Результаты и обсуждение. Распространенность верифицированных ремиссий при РДР — 41,3%. Клиническая структура и типологическая дифференциация ремиссий с выделением симптоматических/синдромальных определяется паттерном коморбидных соотношений двух психопатологических рядов: конституциональной патологии и эндогенной патологии с рекуррентным течением депрессивных фаз.

Симптоматические (неполные) ремиссии (I группа, 141 набл. — 31,3%) формируются при перекрывании

рекуррентно протекающих аффективных фаз и явлений аффективного диатеза [1], выступающего в рамках динамики расстройства личности (РЛ) аффективного круга или личностных девиаций драматического и тревожного кластеров, характеризующихся реактивной/симптоматической/эндогенной лабильностью. Выделено три типа резидуальных симптомокомплексов, определяющих психопатологическую структуру симптоматических ремиссий (*резидуальный циклотимический симптомокомплекс, «общие» симптомы, постдепрессивные характерологические расстройства*). Резидуальные симптомы обнаруживают различную чувствительность к воздействию психотропных средств. Купирование *резидуального циклотимического симптомокомплекса* отмечалось в 70,3% наблюдений. Эффективность психотерапии «общих» симптомов в 40,0%. *Постдепрессивные характерологические расстройства* обнаруживают резистентность к психотропным средствам.

Синдромальные (полные) ремиссии (II группа, 45 набл. — 10,0%) формируются у лиц с РЛ неаффективного круга: экспансивные шизоиды и шизотипическое РЛ с чертами фершробен, обсессивно-компульсивное и истерическое РЛ. Облигатными личностными дименсиями этих РЛ являются перфекционизм и сегментарная деперсонализация [2]. Последняя реализуется алекситимией в отношении проявлений депрессии, отчуждением витальных чувств, относящихся к соматопсихической и аффективной сферам. Психотерапия синдромальных ремиссий — дискуссионная проблема. Целесообразны психообразовательные мероприятия, нацеленные на коррекцию алекситимии в от-

ношении аффективных расстройств, и своевременное обращение за специализированной помощью.

Симптоматические и синдромальные ремиссии формируются на различной конституциональной почве, что определяет либо аффинитет РЛ к аффективным симптомокомплексам, либо диссоциацию (отсутствие коморбидных связей между РЛ и депрессией) соответственно.

Опыт применения опросника PASS в клинике эндогенных психозов, манифестирующих в юношеском возрасте

Зверева М.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Большинство эндогенных заболеваний, манифестирующих в юношеском возрасте от 18 до 25 лет, не сопровождаются тяжелым интеллектуальным дефектом, но могут приводить к выраженной дезадаптации больного в социуме. Наиболее распространенным и требующим изучения видом дезадаптивного поведения в юношеском возрасте является феномен прокрастинации [1, 2]. Прокрастинация — акт бесполезного оттягивания выполнения работы, принятия решений до наступления чувства субъективного дискомфорта — изучается в психологии образования и в клинической психологии [3]. В первом случае изучение феномена прокрастинации ведется в связи с академической неуспеваемостью, личностными особенностями студентов, раскрытием понятия «лень». Феномен академической прокрастинации может встречаться у эндогенных больных, как и в нормативной выборке, поскольку интеллектуальные способности многих больных сохранены и они способны к обучению. В работе был использован опросник PASS [3], который хорошо известен в работе со студенческими выборками и также выявляет ряд факторов, тесно связанных с развитием и степенью выраженности прокрастинации.

Цель исследования: анализ факторов прокрастинации в нормативной и клинической группах.

Материал и методы: 44 психически здоровых студента 18–25 лет обоего пола, 17 эндогенных больных 18–25 лет обоего пола. Обе группы обследованы с помощью апробируемой русскоязычной версии опросника PASS.

Результаты. Для обработки второй и третьей частей опросника использован метод факторного анализа (анализ главных компонент — вращение варимакс) с выделением фиксированного количества факторов. В обеих частях опросника было получено по четыре фактора. Во второй части это следующие факторы прокрастинации: 1) «плохой перфекционизм», страх начала работы; 2) боязнь начальства и страх перед другими; 3) лень; 4) вызов. В третьей части это следующие личностные факторы прокрастинатора: 1) са-

ЛИТЕРАТУРА

1. Akiskal H.S., Akiskal K. Cyclothymic, hyperthymic and depressive temperaments as subaffective variants of mood disorders // Ann. Rev. Psychiatr. — 1992. — № 11. — P. 43–62.
2. Ladee G.A. Hypochondrische syndromes. — Amsterdam; London; N.Y., 1966. — 404 p.

моконтроль; 2) импульсивность; 3) организованность; 4) избегание неудач.

Сравнение групп производилось с помощью непараметрического критерия Манна–Уитни по всем группам факторов. Были выявлены достоверные различия между группами по факторам «лень» (Уэмп. = 266,3, при $p < 0,05$) и «самоконтроль» (Уэмп. = 260, при $p < 0,05$).

Обсуждение. Полученные данные позволяют предполагать, что больные эндогенными психическими заболеваниями скорее склонны рассматривать фактор «лень» как причину прокрастинации в связи со своим болезненным состоянием (астенизация, снижение мотивации), в отличие от нормативной группы, где фактор «лень» является действительным проявлением этой черты прокрастинатора. Различия между нормативной и клинической группами по фактору «самоконтроль» дают основание утверждать, что больные склонны к большему самоконтролю (постоянное умственное напряжение), чем нормативная выборка, которая самоконтролю предпочитает организованность (опору на внешние способы борьбы с прокрастинацией).

Выводы. Пилотажное исследование прокрастинации, выполненное на клиническом материале, дает основание для более полного изучения феномена прокрастинации на студенческой выборке, а также для изучения прокрастинации в связи с другими характеристиками, такими как самооценка, фрустрационная устойчивость.

ЛИТЕРАТУРА

1. Варваричева Я.И. Феномен прокрастинации: проблемы и перспективы исследования // Вопр. психологии. — 2010. — № 3. — С. 121–131.
2. Harrington N. It's too difficult! Frustration intolerance beliefs and procrastination // Personality and Individual Differences. — 2005. — Vol. 39. — P. 873–883.
3. Solomon L.J., Rothblum E.D. Academic procrastination: frequency and cognitive-behavioral correlates // J. Counsel. Psychol. — 1984. — Vol. 31 (4). — P. 503–509.

Микроделеции и микродупликации длинного плеча хромосомы Y у мальчиков с аутизмом и умственной отсталостьюЗеленова М.А.^{1,2}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Воинова В.Ю.^{1,2,3}, Куринная О.С.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва³ Московский городской психолого-педагогический университет, Москва⁴ Кафедра медицинской генетики Российской медицинской академии постдипломного образования, Москва

Генетические причины предрасположенности мальчиков к аутистическим расстройствам и умственной отсталости остаются не до конца известными [3].

Цель исследования: анализ рекуррентных вариаций числа копий последовательности ДНК хромосомы Y в соответствующей когорте.

Материалы и методы. Для определения ассоциации вариаций последовательностей ДНК хромосомы Y с психическими расстройствами был проведен биоинформатический анализ данных полногеномного сканирования 234 пациентов с аутизмом и умственной отсталостью (частично описанный ранее [2]) с использованием чипов с разрешением 1000 пар нуклеотидов и более. Оригинальная биоинформатическая технология использовалась для определения патогенности обнаруженных изменений генома и включала анализ обнаруженных перестроек с помощью геномных, транскриптомных и эпигенетических баз данных.

Результаты и их обсуждение. В девяти случаях (3,9%) была обнаружена рекуррентная вариация числа копий в виде микроделеций и микродупликаций в участках Yq11.223q11.23 и Yq11.223. Из обнаруженных перестроек четыре являлись делециями (потерей генетического материала), затронувшими 193 211, 540 975, 2 238 348 и 2 238 348 пн. В пяти случаях были обнаружены дупликации (удвоение генетического материала), затронувшие 3 438 327, 3 680 990, 3 438 327, 3 508 418, 155 630 пн. В одном случае была обнаружена дупликация, унаследованная от отца, также страдающего расстройством аутистического спектра и проявляющего немотивированную агрессию. У всех детей наблюдалась умственная отсталость различной степени тяжести, у пятерых отмечалось расстройство аутисти-

ческого спектра. Перестройки в участке Yq11.223q11.23, как правило, ассоциируют с мужским бесплодием, однако в последнее время такие перестройки также рассматривают и в качестве фактора предрасположенности к аутизму и умственной отсталости [2]. Примечательно, что нарушения генома с вовлечением всей хромосомы Y (например, анеуплоидия и дупликации большего размера) приводят не к нарушению психического развития, а к задержке роста и задержке полового развития [1].

Выводы. В настоящей работе показано, что делеции и дупликации в участке Yq11.223q11.23 являются распространенной геномной патологией у детей с аутизмом и умственной отсталостью, частота которой в данной группе может достигать примерно 4%.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

ЛИТЕРАТУРА

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Liehr T., Monakhov V.V., Soloviev I.V., Yurov Y.B. Dynamic mosaicism manifesting as loss, gain and rearrangement of an isodicentric Y chromosome in a male child with growth retardation and abnormal external genitalia // Cytogenet. Genome Res. — 2008. — Vol. 121 (3–4). — P. 302–306.
2. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. — 2012. — Vol. 5 (1). — P. 46.
3. Iourov I.Y., Yurov Y.B., Vorsanova S.G. Mosaic X-chromosome aneuploidy can help to explain the male-to-female ratio in autism // Med. Hypotheses. — 2008. — Vol. 70 (2). — P. 456.

Нейроиммунные реакции в крови пациентов пожилого возраста с шизофренией

Зозуля С.А., Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Ключник Т.П., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Известно, что в крови пациентов молодого возраста с шизофренией в стадии обострения наблюдается повышение уровня цитокинов и аутоантител к нейроантигенам. Выявлены также определенные клинико-иммунологические корреляции, что свидетельствует о патогенетической роли иммунных реакций при шизофрении. Однако нейроиммунные реакции при шизофрении в пожилом возрасте исследованы крайне недостаточно.

Цель работы. Изучение активности ряда иммунологических показателей: активности лейкоцитарной

эластазы (ЛЭ) и α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), уровня С-реактивного белка (СРБ), концентрации интерлейкинов (ИЛ-1 β , ФНО- α , ИЛ-6, ИЛ-10 и рецепторного антагониста ИЛ-1) у лиц пожилого возраста, страдающих шизофренией.

Материалы и методы. Обследовано 29 больных шизофренией в возрасте от 49 до 82 лет (средний возраст 72,1 \pm 6,9). Диагноз пациентов по критериям МКБ-10 соответствовал рубрикам F20.0, F20.1, F20.2, F20.5, F20.8. Все случаи шизофрении объединял при-

знак течения заболевания с быстрым формированием хронической стадии с устойчивыми проявлениями психопатологических расстройств и стабилизацией шизофренического дефекта к наступлению позднего возраста. Длительность заболевания составляла от 14 до 66 лет (в среднем $34,2 \pm 15,4$ года). На момент обследования состояние 22 больных определялось обострением хронических галлюцинаторно-бредовых расстройств на фоне дефекта (1-я подгруппа); у остальных пациентов ($n = 7$) была диагностирована остаточная (резидуальная) шизофрения после давно отзвучавших психотических приступов, психическое состояние этих пациентов определялось стойкими негативными симптомами (2-я подгруппа). Контрольную группу составили 50 психически здоровых лиц соответствующего возраста без признаков обострения соматических заболеваний. Иммунологические показатели определяли в крови спектрофотометрическим и иммуноферментными методами. Статистическую обработку осуществляли с помощью программы Statistica 7 (StatSoft Inc., США).

Результаты и обсуждение. Не выявлено изменений как активности, так и уровня вышеперечисленных иммунологических показателей, за исключением белков острой фазы воспаления, у всех обследованных пациентов по сравнению с контролем. Показано достоверное увеличение активности α_1 -ПИ и уровня СРБ по сравнению с контролем как у больных с обострением расстройств на фоне дефекта, так и у пациентов без обострения симптоматики ($p < 0,0001$ и $p < 0,05$ соответственно); при этом подгруппы пациентов по этим показателям не отличались друг от друга.

Выводы. Таким образом, выявлены возрастные особенности иммунных реакций на хронифицированный шизофренический процесс: даже обострение хронических галлюцинаторно-бредовых расстройств на фоне дефекта не сопровождается повышением уровня про- и противовоспалительных молекул и аутоиммунных реакций (за исключением острофазных белков), что, вероятно, свидетельствует об истощенности реакций иммунной системы при шизофрении пожилого возраста.

Ангедония в структуре расстройств аффективного и шизофренического спектра

Кананович П.С., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель настоящей работы — изучить психопатологические особенности ангедонии при аффективных и негативных расстройствах при шизофрении.

Материалы и методы. Обследовано 17 больных в возрасте 17–23 года (средний возраст 19,1 года), госпитализированных в отделение эндогенных психических расстройств и аффективной патологии клиники НЦПЗ РАМН с установленным диагнозом эндогенного психического заболевания. Обследование проводилось на этапе становления ремиссии по минованию манифестного или повторного приступа юношеского эндогенного приступообразного психоза (ЮЭПП) (F20.01, F20.02, F25.0, F25.1 по МКБ-10) у 8 больных (57,1%) и у 9 (42,9%) в рамках депрессивного состояния при рекуррентном депрессивном или биполярном аффективном расстройстве (F33, F31). Применен клинико-психопатологический метод обследования.

Результаты. Исходя из установленных феноменологических характеристик ангедонии, а также ее динамики и взаимосвязи с иной симптоматикой состояния, пациенты были условно разделены на две группы. В 1-й группе из восьми пациентов, перенесших приступ, в пяти случаях ангедония выявлялась в рамках формирующейся негативной симптоматики без отчетливого участия аффективных расстройств, у трех больных — в структуре постпсихотической депрессии.

У больных первой группы ангедония характеризовалась отсутствием чувства удовольствия как от физических, так и социальных стимулов и констатировалась пациентами только при активном расспросе, не обнаруживая при этом признаков рефлексии и субъективного ощущения утраты. Ангедония в этой группе оказалась фиксированным, «сквозным» признаком и выявлялась

уже на продромальном этапе заболевания, а при формировании ремиссии приобретала характер унитарного явления в рамках дефицитарных расстройств.

Для ангедонии в структуре постпсихотических депрессивных состояний была характерна диссоциированность проявлений, но с преобладанием физической ангедонии. Неспособность испытывать удовольствие с отказом от ранее нравившихся увлечений была субъективно неприятной и значимой с фиксацией контрастирующей разницы с доболезненным периодом. Динамика ангедонии сохраняла дисгармоничность и по мере редукции аффективного компонента, обнаруживала тропность к негативной симптоматике с чувством ее отстраненности, как к потере, привнесенной болезнью, но уже без выраженного эмоционального отклика.

При эндогенных депрессиях наблюдалась тотальная ангедония, в равной степени вовлекавшая физический и социальный компоненты, коррелировавшая с глубиной и выраженностью депрессивной симптоматики. Ангедония при расстройствах аффективного спектра характеризовалась транзиторностью, лабильностью проявлений и полной редукцией по мере стабилизации аффективного фона.

Выводы. Ангедония, являясь неспецифическим базисным расстройством для заболеваний как аффективного, так и шизофренического спектра, обнаруживает сходство проявлений при разных синдромальных состояниях. Являясь гетерогенным симптомом с разными феноменологическими характеристиками и патокINETическим закономерностями, ангедония позволяет дифференцировать синдромальные состояния и делает оправданной попытку дальнейшего ее изучения.

Ключевые параметры общей активности сывороточного комплемента у здоровых детей и у детей с расстройствами аутистического спектра (РАС)

Карпова Н.С., Черемных Е.Г., Фактор М.И., Симашкова Н.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Иммунная и нервная системы человека связаны между собой. Поэтому вполне оправданно использование иммунологических параметров для оптимизации лечения психических заболеваний. Одним из таких параметров является функциональная активность системы комплемента. Нами был разработан универсальный метод оценки общей активности системы комплемента с помощью аппаратно-программного комплекса БиоЛаТ (Россия), предназначенного для подсчета живых подвижных микроорганизмов, таких как инфузории *Tetrahymena pyriformis* [1]. Активность комплемента обратно пропорциональна времени полужизни инфузорий ($T_{лд50}$, мин) в присутствии тестовой дозы сыворотки (15 мкл). Ошибка данного метода составила 4%.

Цель данного исследования — определить и сравнить общую активность сывороточного комплемента у здоровых детей и детей с РАС.

Материалы и методы. Объекты исследования: сыворотка крови детей, больных РАС, находящихся на лечении в стационаре НЦПЗ РАМН (134 набл.), сыворотка крови здоровых детей (268 набл.), проходивших диспансеризацию (детская поликлиника № 67).

Оценку активности комплемента проводили в буферном растворе на основе триэтаноламина, pH 7,4, с ионами Ca^{2+} , Mg^{2+} в концентрациях 2,5 и 1,5 мМ соответственно.

Инфузорий *Tetrahymena pyriformis* стерильно культивировали на среде, приготовленной на дистиллированной воде и содержащей 0,5% панкреатического гидролизата казеина, 0,5% глюкозы, 0,1% дрожжевого экстракта и 0,1% NaCl. Для опытов использовали культуру инфузорий через 72 ч после пересадки петель над горелкой.

Результаты и обсуждение. Определена активность комплемента (средние и медианные значения и их 95% доверительные интервалы (ДИ), а также 95% референсный интервал) у 268 здоровых детей в возрасте от 1 до 17 лет. Обнаружено, что у детей от 1 года до 4 лет

активность комплемента существенно ниже, чем у детей более старшего возраста. Так, величина $T_{лд50}$ для детей от 1 года до 4 лет составила от 12,9 до 8,5 мин соответственно. Для детей от 5 до 17 лет среднее и медианное значения $T_{лд50}$ не зависели от возраста и составили $8,2 \pm 0,4$ и 8,2 мин [8,1–8,3] соответственно. 95% референсный интервал значений $T_{лд50}$ для здоровых детей от 5 лет до 17 лет был равен от 7,6 до 8,9 мин.

Активность комплемента определяли у 134 больных детей с РАС. Медианное значение и ее 95% ДИ для $T_{лд50}$ составили 8,9 мин [от 8,6 до 9,5], что достоверно превышает медианное значения для здоровых детей: 8,2 мин [8,1–8,3]. Из этого следует, что 95% ДИ медиан для больных и здоровых детей не пересекаются (значения в квадратных скобках). 95% референсный интервал значений $T_{лд50}$ для группы детей, больных РАС, составил от 4,5 до 15,4 мин, что значительно шире, чем для группы здоровых детей (от 7,6 до 8,9 мин). Поэтому результаты в группе детей с РАС оказалось возможным разделить на три подгруппы в зависимости от значения $T_{лд50}$: 1) достоверно ниже нормы (17,2% детей); 2) значения в пределах нормы (31,2%); 3) достоверно выше нормы (51,6%).

Выводы. Активность сывороточного комплемента у детей в возрасте до 5 лет снижена по сравнению с детьми старшего возраста и не меняется у детей возрастной группы от 5 до 17 лет. Более чем у половины детей, страдающих РАС, наблюдается статистически значимое снижение активности сывороточного комплемента по сравнению со здоровыми детьми, и только у 17,2% больных определяется повышенная активность сывороточного комплемента.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кулешина О.Н., Козлов Л.В., Черемных Е.Г. // Бюллетень экспериментальной биологии и медицины. — 2014. — Т. 157. — № 2. — С. 254–257.

Корреляция данных ЭЭГ-картирования с показателями когнитивного функционирования у пациентов с шизотипическим расстройством

Кобзова М.П., Вершинина Н.В., Горбачевская Н.Л., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Несмотря на длительную историю изучения познавательных процессов при психической патологии, связь когнитивного дефицита с нарушением функциональной активности мозговых структур до сих пор остается не до конца изученной.

Целью настоящего исследования был поиск нейробиологических механизмов, лежащих в основе особенностей когнитивного функционирования у пациентов с шизотипическими расстройствами (ШТР).

Материалы и методы исследования. Данные ЭЭГ-картирования были изучены у 70 пациентов подросткового и юношеского возраста с ШТР. Также была исследована корреляция показателей фоновой ЭЭГ и данных психологического тестирования показателей памяти (количество воспроизведенных слов в методике «Запоминание 10 слов») у 33 пациентов с ШТР юношеского возраста.

Результаты и обсуждение. Проведенное исследование памяти у пациентов юношеского возраста с ШТР

выявило достоверное снижение только непосредственного воспроизведения и второго воспроизведения в методике «Запоминание 10 слов» по сравнению с контрольной группой. По отсроченному воспроизведению слов, а также в пробах 3–5 достоверных различий с группой контроля не было обнаружено. Сходные данные отмечены и у ряда других исследователей, например Heaton и соавт. (1994) у группы с ШТР обнаружили дефицит начальной фокусировки внимания на материале, пониженный первичный объем памяти, однако скорость обучения у группы ШТР не отличалась от контрольной группы. До начала терапии в фоновой ЭЭГ по сравнению с нормативными данными была увеличена мощность β -активности максимально в полосе 16–28 Гц в теменно-центральных и височных зонах коры и снижена мощность активности α -полосы частот (9–11 Гц) максимально в лобно-центральных зонах коры. Кроме того, наблюдалось увеличение мощности γ -полосы частот в лобно-височных отведениях. Самые значительные корреляции параметров ЭЭГ с количеством воспроизводимых слов отмечались при непосредственном воспроизведении. Чем больше была выражена β -активность в полосе 15–30 Гц в теменно-центральных, затылочных и височных зонах коры, тем меньше слов воспроизводили пациенты сразу после предъявления ($K_{кр} > 0,71$). При третьем воспроиз-

ведении значимые корреляции отмечались лишь в затылочных зонах коры в узкой частотной полосе 29–30 Гц. Иные тенденции отмечены при исследовании корреляции данных ЭЭГ с отсроченным воспроизведением. Чем больше слов отсрочено воспроизводили испытуемые, тем больше был индекс α -активности в большинстве зон коры в полосе 9–11 Гц. Таким образом, были выявлены отчетливые корреляции ЭЭГ с данными психологического исследования памяти. Полученные результаты показывают, что нарушения памяти у пациентов с ШТР отмечаются только в инициальный период и отражают, по-видимому, трудности включения пациента в деятельность, поскольку процессы запоминания не отличаются от таковых у здоровых испытуемых. Корреляция начальных этапов запоминания с высоким уровнем β -активности может означать, что трудности включения в новую деятельность обусловлены высоким уровнем возбуждения, которое служит препятствием для начала работы. Практическим выводом из данного исследования является организация специальных тренингов, направленных на создание психологической защиты на начальных этапах включения в деятельность, поскольку именно успешное преодоление этого периода может играть решающую роль в процессах социальной адаптации пациентов.

Исследование взаимосвязи когнитивных и личностных показателей у юношей с шизотипическим расстройством

Кобзова М.П., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

В работах последних десятилетий отечественных и зарубежных авторов ведется поиск корреляций между когнитивными и личностными показателями, изучается их связь с социальной адаптацией [1–4]. Интерес к данной проблеме обусловлен неоднозначностью представлений о соотношении, внутренних взаимосвязях показателей когнитивных и эмоционально-личностных особенностей у лиц с заболеваниями шизофренического спектра в сложной структуре патопсихологического синдрома и клинической картины в целом.

Цель настоящего исследования — изучить взаимосвязь когнитивных и личностных показателей у юношей с шизотипическим расстройством.

Материалы и методы. Обследовано 33 пациента мужского пола в возрасте 17–28 лет (средний возраст 22 года) с шизотипическим расстройством, проходивших стационарное или амбулаторное лечение в ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН. Показатели памяти, внимания, мышления, личностной сферы были оценены с помощью методик «Запоминание 10 слов», «Таблицы Шульце», «Малая предметная классификация», «4-й лишний», методики показателей и форм агрессии Басса–Дарки, шкальной самооценки Дембо–Рубинштейн. Корреляционный анализ осуществлялся с помощью критерия Спирмена. Представлены только значимые корреляции при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение. В исследовании рассматривали связь таких когнитивных параметров, как

непосредственное воспроизведение, второе воспроизведение (память); нарушения мышления (малая предметная классификация), с такими эмоционально-личностными характеристиками, как агрессивность (в разных формах), самооценка. Корреляционный анализ выявил, что показатели памяти достоверно коррелируют с разными формами и показателями агрессивности (методика Басса–Дарки). Чем выше балл по шкале «раздражительность» ($r = -0,51$) и «чувство обиды» ($r = -0,43$), тем хуже пациенты запоминают слова при первом предъявлении. Выявлены также значимые корреляции уровня нарушений мышления с показателями агрессивности и самооценки: они положительно коррелируют с параметрами «подозрительность» ($r = 0,74$) и «вербальная агрессия» ($r = 0,47$) и отрицательно с самооценкой по показателю «ум» ($r = -0,57$). Корреляция параметров самооценки по шкалам и другим показателям выявила, что чем выше показатель «счастье», тем меньше у испытуемых показатель «чувство обиды» ($r = -0,42$), а чем выше испытуемый оценивает себя по шкале «ум», тем меньше показатель «подозрительность» ($r = -0,63$). Таким образом, корреляционный анализ показал, что у юношей клинической группы личностные параметры связаны как между собой, так и с когнитивными параметрами. Обнаружена отрицательная корреляция самооценки испытуемых с уровнем агрессивности и положительная с уровнем когнитивного функционирования.

ЛИТЕРАТУРА

1. Критская В.П., Мелешко Т.К., Борисова Д.Ю. Прогностические критерии социально-трудовой адаптации подростков с формирующимися шизоидными расстройствами личности (патопсихологические исследования) // Психиатрия. — 2007. — № 3. — С. 34–39.
2. Кобзова М.П. Когнитивные и личностные особенности у юношей с шизотипическим расстройством, заболевших в подростковом возрасте: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — 2014. — 24 с.
3. Dickeya Ch.C., McCarleya R.W., Niznikiewicz M.A. et al. Clinical, cognitive, and social characteristics of a sample of neuroleptic-naive persons with schizotypal personality disorder // Schizophr. Res. — 2005. — Vol. 78. — P. 297–308.
4. Green M.F., Leitman D.I. Social cognition in schizophrenia // Schizophr. Bull. — 2008. — Vol. 34 (4). — P. 670–672.

Клинико-эпидемиологическая характеристика контингента пожилых больных с состоянием спутанности в условиях многопрофильного стационара

Колпашиков И.Н., Научный центр психического здоровья РАМН; ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ, Москва

Целью настоящего исследования являлось изучение частоты состояний спутанности (син.: делирий, острый мозговой синдром) в популяции пожилых больных многопрофильного стационара, определение психопатологической структуры этих состояний и факторов риска их развития в пожилом возрасте.

Материал и методы обследования. Исследование проводилось в период с мая по сентябрь 2012 г. на базе многопрофильной больницы ФГБУ ЦКБ с поликлиникой УД Президента РФ.

Объект исследования: невыборочная когорта (187 человек) пожилых (65 лет и старше) больных многопрофильного стационара, проконсультированных и/или пролеченных в связи с развитием состояния спутанности. В исследование включались пациенты любого пола в возрасте 65 лет и старше, находившиеся в отделениях непсихиатрического профиля и соответствовавшие критериям диагностики состояния спутанности по МКБ-10 и DSM-IV. Использовались следующие методы исследования: клинико-эпидемиологический, психопатологический, нейровизуализационный (КТ, МРТ).

Результаты исследования. В обследованной когорте больных (187 человек) лица в возрасте старше 85 лет составили 33,2%, существенно меньшую долю составляли пациенты других возрастных групп: от 75 до 79 лет — 23,5%, от 80 до 84 и 70–74 года — по 19,8%. Наиболее редко состояния спутанности наблюдались в возрастной группе от 65 до 69 лет — 3,7% от общего числа пожилых больных со спутанностью. Наиболее часто состояния спутанности наблюдалось в отделениях терапевтического (35,3%), неврологического (29,5%) и кардиологического (19,2%) профиля. В отделениях другого профиля состояния спутанности отмечались не более чем у 1–2% от общего числа обследованных пациентов со спутанностью.

Психопатологическая структура состояний спутанности: *делириозное помрачение сознания* (чаще фрагментарное) установлено у 71 пациента (37,9% от всех обследованных), несколько реже встречались *недифференцированные экзогенно-органические психозы* с различными изменчивыми формами помрачения сознания — 59 пациентов (31,6%), *аментивный синдром* был установлен у 35 пациентов (18,7% от всех обследованных). У 22 пациентов (11,8% от всех обследованных) состояние определялось *конфабуляторной спутанностью*.

Выводы

- Состояние спутанности у пожилых пациентов является частым психическим расстройством в различных подразделениях многопрофильного стационара, но наиболее часто встречается в отделениях терапевтического и неврологического профиля.
- Вероятность развития состояния спутанности увеличивается при наличии следующих факторов: возраст старше 85 лет, наличие ранее диагностированной энцефалопатии или деменции, присоединение пневмонии, уроинфекции.
- Наиболее часто помрачение сознания у пожилых больных определялось фрагментарными делириозными расстройствами, реже встречались недифференцированные экзогенно-органические психозы, аментивные состояния и конфабуляторная спутанность.
- Состояние спутанности коррелирует с высоким риском летального исхода у пожилых больных.
- Динамика и долгосрочные исходы состояний спутанности у пожилых больных многопрофильного стационара, так же как и условия их возникновения и особенности терапевтической тактики, требуют дальнейшего исследования.

Оценка и контроль качества данных полногеномного анализа ассоциаций однонуклеотидных полиморфизмов в российской выборке пациентов с шизофренией

Кондратьев Н.В., Голимбет В.Е., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования. Полногеномный поиск ассоциаций — мощный молекулярно-генетический метод, позволяющий сравнительно просто идентифицировать

ранее неизвестные генетические факторы риска, связанные с развитием конкретной болезни (Iles, 2008). Шизофрения, болезнь с высокой наследуемостью, явля-

ется естественным предметом изучения с помощью полногеномного поиска ассоциаций. Качество собранных «сырых» данных напрямую влияет на достоверность полученных результатов, поэтому контроль качества в полногеномных исследованиях ассоциаций — необходимый этап анализа полученных данных. Цель работы заключалась в проведении контроля качества в базе данных, включающей в себя результаты широкомасштабного сканирования генома больных шизофренией и психически здоровых лиц из русской популяции, для поиска генов, ассоциированных с шизофренией.

Материалы и методы. Сканирование генома было проведено на оборудовании компании deCODE genetics, а именно секвенаторах Illumina Inc. с микрочипами HumanCNV610-Quad в рамках «Седьмой рамочной программы» (FP7) Европейского союза. Выборка образцов, проанализированная с помощью данного метода, включала 487 больных с диагнозом «шизофрения» и контрольную группу из 457 здоровых. Диагноз был установлен с использованием структурированных интервью (SADS или MINI) в соответствии с диагностическими критериями МКБ-10. Контроль качества полученных данных был осуществлен с помощью специализированного программного обеспечения PLINK. Перекодирование данных и визуализация результатов выполнялась средствами языка программирования Perl и статистического программного обеспечения R.

Результаты и обсуждение. В работе была использована стандартная процедура контроля качества

в исследованиях полногеномного поиска ассоциаций (Laurie et al.). В результате был получен корректный квантиль-квантильный график распределения всех полученных уровней вероятностей (P-уровень) в анализе ассоциаций к ожидаемым P-уровням (геномный фактор инфляции $\lambda = 1,033$). На графике визуализировано около десяти однонуклеотидных полиморфизмов (ОНП), ассоциированных с шизофренией, в данной выборке на уровне значимости выше, чем порог, определяемый поправкой на множественность сравнений (поправка Бонферрони).

Выводы

1. В данной работе был осуществлен первый этап анализа «сырых» данных широкомасштабного поиска ассоциаций ОНП с шизофренией на российской выборке.
2. По разным причинам из дальнейшего анализа было исключено 6% ОНП и 5% проб.
3. Полученные результаты могут быть использованы для выявления и верификации ранее неизвестных ОНП, ассоциированных с шизофренией.

ЛИТЕРАТУРА

1. Iles M.M. What can genome-wide association studies tell us about the genetics of common disease? // PLoS Genet. — 2008. — Vol. 4. — P. e33.
2. Laurie C.C., Doheny K.F., Mirel D.B. et al. Quality control and quality assurance in genotypic data for genome-wide association studies// Genet. Epidemiol. — 2010. — Vol. 34. — P. 591–602.

Отдаленный прогноз психических расстройств, возникших как исход патологической реакции горя (ПРГ) у пожилых больных

Корнилов В.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: установление клинических особенностей, динамики и прогноза психических расстройств, возникших как исход патологической реакции горя.

Материал и методы. Материалом катанестического исследования послужила группа больных, впервые обследованных в условиях психиатрического стационара в период с 2004 по 2008 г. Эту группу составили 80 человек в возрасте от 60 до 90 лет (средний возраст $70,2 \pm 1,2$ года, соотношение мужчин/женщин 1:4,7), перенесших патологическую реакцию горя (ПРГ) после утраты значимого лица (супруга или партнера, ребенка, родителя, сибса). У 60 человек исходом ПРГ были аффективные расстройства разной степени выраженности, и у 20 больных — экзакцербация различных органических психических расстройств.

Результаты. Из 80 впервые обследованных больных с психическими расстройствами, возникшими как исход ПРГ, катанестически удалось проследить состояние 64 человек, т.е. 80% от всей изученной когорты, в том числе 44 больных с аффективной и 20 пациентов с экзакцербацией органической патологии.

Из них клинико-психопатологическим методом на момент катанеза обследовано 26 больных (32,5%).

В 23 случаях (28,75%) катанестические сведения были получены с помощью телефонного интервью с больным, в большей части случаев с дополнением информации от лиц, проживающих с больными. 15 человек (18,75%) из основной группы умерло к моменту проведения катанестического исследования. Информация об обстоятельствах и причине смерти больных была получена от лиц из их ближайшего окружения и дополнена имевшейся у родных медицинской документацией (амбулаторные карты, выписки из историй болезни). Помимо этого, в отношении умерших больных получены объективные катанестические сведения о периоде, прошедшем после их последней выписки из психиатрической клиники до момента смерти. У 19 больных длительность катанеза составила от 1 до 2 лет, у 28 — от 2 до 4 лет и у 17 — от 4 до 6 лет.

Результаты катанестического наблюдения показали, что из первоначальной группы больных с аффективными расстройствами стойкая ремиссия сформировалась у 13 больных, а у 10 заболевание приобрело рекуррентное течение с периодическим возникновением депрессивных или субдепрессивных фаз, требующих (или, реже, не требующих) повторного стационарирования. У 13 больных в среднем через 2–3 года после пере-

несенного аффективного расстройства сформировалась хроническая дистимия. Еще у 8 больных с аффективным расстройством на момент первичной госпитализации за период катмнеза (в среднем через 3 года) развилась мягкая деменция различного генеза. В этой подгруппе к моменту катмнестического обследования умерло 6 человек, в том числе 4 человека с различными видами деменции, развившейся после перенесенного аффективного расстройства. Причиной смерти одной больной явился суицид, совершенный в годовщину смерти значимого лица. Из 20 больных с экзацербацией различных органических психических расстройств у 3 человек отмечалась стабилизация состояния на фоне постоянной антидепрессивной и нейропротективной терапии, а у 17 пациентов после выписки из стационара заболевание неуклонно прогрессировало с утяжелением синдрома деменции. Девять человек с деменцией умерло

в течение первых 2 лет после выписки из геронтопсихиатрического стационара.

Выводы. Психические расстройства, развившиеся как исход ПРГ, в большинстве случаев имеют тенденцию к неблагоприятному хроническому течению с высокой вероятностью смертельного исхода, особенно среди больных с экзацербацией органических психических расстройств, возникших как исход ПРГ. Проведенное катмнестическое исследование показало, что факторами, определяющими негативный прогноз этих психических расстройств, являются психастенический тип личности, повторные утраты, а также нарушение комплаентности при поддерживающей терапии. Полученные результаты согласуются с данными предшествующих научных публикаций о незначительном влиянии на течение и прогноз этого вида патологии таких факторов, как наличие опекуна и социальная защищенность.

Апробация психометрической шкалы оценки косвенной агрессии

Кузнецова С.О., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Из обзора литературы о косвенной агрессии становится очевидным, что попытки измерить ее основаны на материале, как правило, детей и подростков с использованием сравнительных методов. Мало что известно о формах косвенной агрессии в зрелом возрасте, особенно в межличностных отношениях.

Цель исследования состояла в изучении проблемы косвенной агрессии взрослых людей, а также в апробировании психометрической шкалы оценки косвенной агрессии, разработанной С. Форрест (S. Forrest) на русскоязычной выборке.

Материал и методы. Исследование косвенной агрессии проводилось по качественным и количественным критериям с учетом гендерных и возрастных параметров. Выборка состояла из 352 человек: 239 женщин (68%) в возрасте от 18 до 54 лет (средний возраст — 39 лет) и 113 мужчин (32%) в возрасте от 19 до 51 года (средний возраст — 39 лет). Все испытуемые имели высшее, среднее специальное и незаконченное высшее образование, средний социальный статус и отрицали у себя психические расстройства. В приведенном исследовании описывается разработка, психометрическая оценка и обработка двух способов измерения взрослой косвенной агрессии: версия для агрессора (IAS-A) для измерения косвенной агрессии, направленной в отношении кого-то другого; и версия для жертвы агрессии (IAS-T) для изучения опыта жертв косвенной агрессии. Вопросы, использованные в опросниках, были одинаковыми, но сформулированы по-разному. Оба измерения состоят из одних и тех же трех подшкал: социальная изоляция объекта (10 пунктов), использование злонамеренного юмора (9 пунктов), вменение вины (6 пунктов).

Статистическая обработка полученных данных осуществлялась с помощью компьютерной программы анализа внутренней надежности шкал (Reliability and Item Analysis) из пакета статистических программ Statistica 8.0, а также кластерного анализа, мерой расстояния

между объектами служила линейная корреляция Пирсона (r -Pearson), а за правило объединения в кластеры был взят метод Варда (Ward's method).

Результаты и обсуждение. В общем массиве результатов русскоязычной методики психометрической шкалы оценки косвенной агрессии (IAS) была выявлена устойчивая структура внутренних субшкал-факторов. Результаты методики IAS-Агрессор с необходимо достаточной степенью надежности можно рассматривать и как единую шкалу, и как три отдельных самостоятельных шкалы: 1) давление, прямое и опосредованное чувством вины; 2) использование других; 3) умышленное унижение и критика. Результаты методики IAS-Жертва с необходимо достаточной степенью надежности также можно рассматривать и как единую шкалу, и как четыре отдельных самостоятельных шкалы. Кроме этого, в методике IAS-Жертва можно самостоятельно использовать и факторы более высокого порядка. Фактор А, состоящий из пунктов кластера 1 (использование слухов и сплетен) и кластера 2 (применение явного и опосредованного давления), и фактор В, включающий в себя пункты кластера 3 (использование других) и кластера 4 (высмеивание).

Выводы. Методика диагностики косвенной агрессии (IAS) продемонстрировала по результатам проведенной адаптации на русскоязычной выборке положительную работоспособность двух своих версий: IAS-A (версия «агрессоры») и IAS-T (версия «жертвы»). Общие шкалы методики показали достаточную внутреннюю надежность, согласованную работу пунктов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Кузнецова С.О., Абрамова А.А. Гендерные особенности проявлений косвенной агрессии // Суицидология. — 2011. — № 2. — С. 15–18.
2. Кузнецова С.О., Абрамова А.А. Косвенная агрессия: диагностический аспект // Академический журнал Западной Сибири. — 2013. — № 1. — Т. 9. — С. 36–37.

Психопатоподобный дефект при аутистических расстройствах процессуального генеза

Куликов А.В., Макарова Л.О., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: изучение психопатоподобного дефекта при детском процессуальном аутизме (ДПА).

Материал и методы. Из обследованных амбулаторно и стационарно больных составлена выборка пациентов в количестве 15 человек (12 мальчиков, 3 девочки) в возрасте от 3 лет 1 месяца до 7 лет.

Критериями включения явились: 1) возраст от 3 до 7 лет; 2) наличие ДПА (F84.02); 3) наличие в клинической картине психопатоподобного дефекта.

Критериями исключения были: 1) наличие выраженной органической патологии; 2) наличие тяжелых хронических или острых соматических заболеваний. Метод: клинико-психопатологический, клинико-катанестический.

Во всех случаях с момента начала заболевания прошло более 1 года (от 1 до 5 лет), 13 (87%) больных уже получали терапию как минимум ноотропными средствами.

Результаты и их обсуждение. У всех больных клиническую картину определяли симптомы аутизма, психопатоподобные расстройства, в том числе извращение инстинктов и влечений, когнитивный дизонтогенез.

Среди психопатоподобных расстройств, длительное время отмечавшихся у пациентов, наиболее частыми были истероформные реакции (15 больных, 100%), ситуационно обусловленный негативизм (14 больных, 93%), протестность (14 больных, 90%), легкая возбудимость (11 больных, 73%), ситуационно обусловленные гетероагрессивность (13 больных, 87%), реже — аутоагрессивность (9 больных, 60%), раздражительность (6 больных, 40%).

У 4 больных (27%) выявлено расторможение (из них в двух случаях извращение) сексуальных влечений. Так, сочетались обнажение половых органов (2 больных), допубертатная мастурбация (2 больных), ковыряние ануса, интерес к калу (2 больных). В одном случае (7%) отмечалось расторможение агрессивных влечений (по отношению к младенцам в колясках).

Пищевое поведение: избирательность в пище выявлена у 13 больных (87%), в одном случае (7%) отмечалось повышение аппетита, снижение — у 4 (27%), энкопрез — у 7 (47%), активный отказ от горшка — у 6 (40%), каломазание у одного больного (7%), дневное недержание мочи — у 5 (33%), удерживание стула — у 7 (47%).

Почти у всех больных в структуре психопатоподобного дефекта наряду с негативными проявлениями сохранялись продуктивные нарушения в форме пищевого поведения, сексуальных и агрессивных влечений, а также резидуальные кататонические проявления и когнитивный дизонтогенез по типу диссоциированного отставания от нормативного развития по отдельным сферам высшей психической деятельности.

Таким образом, у детей с ДПА психопатоподобный дефект проявляется преимущественно личностными расстройствами истерического и возбудимого кругов. В трети случаев выявляются сексуальные и агрессивные влечения, практически во всех случаях определяются расстройства пищевого поведения наряду с резидуальными кататоническими расстройствами, когнитивным дизонтогенезом.

Выводы. Психопатоподобный дефект в детском возрасте при ДПА сочетается с психопатоподобными и резидуальными кататоническими проявлениями, а также с нарушением психического развития по типу когнитивного дизонтогенеза.

Мутации гена *OPHN1* при аутистических расстройствах, выявленные с помощью полногеномного сканированияКуринная О.С.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,3}, Юров Ю.Б.^{1,2,3}, Юров И.Ю.^{1,2,4}¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва³ Московский городской психолого-педагогический университет, Москва⁴ Кафедра медицинской генетики Российской медицинской академии постдипломного образования, Москва

Цель исследования — идентифицировать гены-кандидаты аутистических расстройств при анализе данных полногеномного сканирования. Учитывая соотношение полов при данной форме психической патологии и возможную связь аутизма с X-сцепленными рецессивными мутациями [1, 2], были исследованы преимущественно гены хромосомы X.

Материалы и методы. Биоинформатический анализ результатов полногеномного сканирования 234 пациен-

тов, страдающих идиопатическими формами аутистических расстройств и умственной отсталости, был проведен с помощью оригинальной технологии, включающей оценку патогенности выявленных вариаций с помощью геномных, транскриптомных и эпигенетических баз данных [3].

Результаты и их обсуждение. В ходе исследования были выявлены рекуррентные мутации гена *OPHN1*, локализованного на хромосоме X (Xq12), у трех пациентов

(1,3%) с аутизмом и умственной отсталостью в виде двух делеций (второй экзон) и одной дупликации (первый и второй экзон). Ген *OPHN1* («колигофренин») ассоциирован с несиндромальной X-сцепленной умственной отсталостью, при которой в отдельных случаях также наблюдается аутизм [2]. Необходимо отметить, что дупликация наблюдалась у девочки и имела менее тяжелые проявления нарушений психики по сравнению с мальчиками, у которых наблюдались делеции и, как следствие, отсутствие копии гена без нарушений последовательности ДНК.

Выводы. В результате проведенного исследования было показано, что мутации гена *OPHN1* являются одной из генетических причин аутизма. Принимая во внимание, что аутистические расстройства часто ассоциированы с вариациями последовательности ДНК генов хромосомы X [2], а также нередко подобные изменения коагрегируют с аутизмом в родословных соответствующих семей [1], можно сделать вывод о том, что мутации в X-сцепленных генах могут представлять собой одну из причин преобладания мальчиков среди пациентов с аутистическими расстройствами.

Полиморфизм гена кинуренин 3-монооксигеназы и личностные признаки тревожного ряда у больных шизофренией и здоровых людей

Лежейко Т.В., Алфимова М.А., Голимбет В.Е., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Актуальность исследования обусловлена тем, что фермент кинуренин-3-монооксигеназа (КМО) играет важную роль в патогенезе психических заболеваний. Этот фермент косвенно принимает участие в образовании нейротоксических продуктов, которые могут стать причиной развития шизофрении или депрессии. Симптомы депрессии возникают при повышении уровня кинуреновой кислоты, одного из субстратов для КМО, которое вызывает реципрокное снижение уровня серотонина. Известно, что серотонин является важным нейротрансмиттером, с которым связывают снижение настроения, характерное для депрессий. Изучению ассоциации гена КМО с шизофренией и депрессией посвящено несколько работ, в то же время отсутствуют сведения об изучении связи между геном КМО и личностными признаками тревожного ряда. Известно, что выраженность этих признаков во многом зависит от функционирования серотониновой системы.

Цель настоящего исследования состояла в поиске ассоциации между генетическим полиморфизмом rs1053230 (A/G) и выраженностью таких черт личности, как тревожность и нейротизм, у психически здоровых людей.

Материалы и методы исследования. Исследуемая группа включала в себя 167 психически здоровых испытуемых (87 женщин и 80 мужчин, средний возраст 33 ± 13 лет), русских по национальности, без семейного отягощения психическими заболеваниями. Все участники дали информированное согласие на ис-

следование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С.Г., Воинова В.Ю., Юров И.Ю., Куринная О.С., Демидова И.А., Юров Ю.Б. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2009. — Т. 109 (6). — С. 54–64.
2. Ворсанова С.Г., Юров Ю.Б., Сильванович А.П., Демидова И.А., Юров И.Ю. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. — 2013. — Т. 4 (2). — С. 356–367.
3. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Kurinnaia O.S., Zelenova M.A., Silvanovich A.P., Yurov Y.B. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. — 2012. — Vol. 5 (1). — P. 46.

следование. ДНК выделяли из венозной крови. Генотипирование проводили методом ПЦР. Использовали олигонуклеотидные праймеры 5'-AACATACAGAGATACTC TACATTCAG-3' (прямой) и 5'-GCTCCCAATCCTTGACTTTATCT TGA-3' (обратный). Реакционная смесь объемом 20 мкл содержала 0,2 мМ каждого dNTP, 0,5 ЕД полимеразы Taq(SibEnzyme), 50–100 нг геномной ДНК, 10 пкмоль каждого из праймеров, 10 × буфер для Taq-полимеразы (SibEnzyme) с 1,5 мМ хлорида магния и 1 М бетаина. Начальную денатурацию проводили в течение 4 мин при 96 °С, далее — 35 циклов амплификации (96 °С — 25 с; 61 °С — 35 с; 72 °С — 25 с). На заключительной стадии образцы прогревали 2 мин при 72 °С. Рестрикцию проводили с помощью эндонуклеазы рестрикции BspACI (SibEnzyme) в условиях, рекомендованных производителем. После разделения продуктов в 3,5% агарозном геле аллели А соответствовали фрагменты длиной 334 и 198 п.н., а аллели G — фрагменты 198, 279 и 56 п.н.

Для оценки черт личности использовали шкалу личностной тревожности, опросник Спилбергера–Ханина (STAI) и личностный опросник Айзенка (EPI) [1].

Статистический анализ данных проводили с помощью ANCOVA. Выявленные значимые эффекты анализировали далее с использованием LSD-теста.

Результаты и их обсуждение. Результаты показали, что у психически здоровых испытуемых выявлена тенденция к влиянию генотипа КМО(G-A) на уровень личностной тревожности. Анализ этой

закономерности показал, что у носителей аллеля G уровень тревожности выше, чем у носителей генотипа AA. Различия были обнаружены на уровне тенденции ($F = 3,40$; $p = 0,07$). Эти результаты находятся в соответствии с ранее опубликованными данными об ассоциации полиморфизма КМО(G-A) с депрессией, причем у больных по сравнению с контролем также было обнаружено снижение частоты аллеля A [2].

Выводы. Изучение связи полиморфизма rs1053230 гена КМО с признаками тревожного ряда показало, что

у здоровых людей он может быть связан с личностной тревожностью.

ЛИТЕРАТУРА

1. Русалов В.М. Новый вариант адаптации личностного теста EPI // Психологический журнал. — 1987. — Т. 8 (1). — С. 13–126.
2. Claes S., Myint A.M., Domschke K. et al. The kynurenine pathway in major depression: haplotype analysis of three related functional candidate genes // Psychiatry Res. — 2011. — Vol. 188 (3). — P. 355–360.

К методологии психометрического подхода в изучении когнитивных нарушений при шизофрении

Лепилкина Т.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Когнитивные нарушения являются одной из наиболее актуальных тем в исследованиях шизофрении на протяжении нескольких последних десятилетий. Под когнитивными функциями принято понимать психические процессы восприятия, сохранения и извлечения информации (памяти), ее обработки и принятия решений (мышления), функцию внимания и простые психомоторные навыки. Теоретическое обоснование и методическое обеспечение широко распространенного сегодня в мире психометрического подхода к изучению когнитивных процессов значительно отличается от тех, что исторически сложились в традиции отечественной клинической психологии. В связи с этим представляется важным дополнительное осмысление психометрических исследований когнитивных нарушений в методологическом аспекте.

В отечественной патопсихологии изучение познавательных процессов проводилось в русле разработанной теоретической традиции — деятельностного подхода (А.Н. Леонтьев, С.Л. Рубинштейн) — и реализовывалось через исследование системы мотивов пациента (Б.В. Зейгарник). Ю.Ф. Поляковым и его сотрудниками была создана серия методик и экспериментов, продемонстрировавших связь нарушений познавательных процессов при шизофрении со снижением потребностно-мотивационных характеристик деятельности.

Историческими источниками психометрического метода являются экспериментальная и дифференциальная психология и психодиагностика. Основную часть его инструментария составляют разнообразные стандартизованные процедуры, тесты, предназначенные для измерения, как правило, относительно простых познавательных процессов (например, запоминание списка слов или геометрических изображений).

В клинике шизофрении для оценки выраженности нарушений в познавательной сфере широко используются так называемые когнитивные батареи (например, BACS — Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia, MCCB — MATRIX Consensus Cognitive Battery). Они

представляют собой наборы тестов, измеряющих те аспекты когнитивного функционирования, которые ранее в многочисленных исследованиях обнаружили наибольшую уязвимость у пациентов с данным диагнозом. По сути результатом обследования пациента является его индивидуальный профиль отклонений от статистической нормы в оцениваемых батареях областей когнитивного функционирования. Дискуссионным остается вопрос о существовании когнитивного профиля, специфичного для шизофрении в целом или для ее отдельных форм.

Направленность на измерение простых и потенциально подвижных функций, наличие нормативных данных, широкие возможности для статистической обработки результатов — эти характеристики психометрических методик сделали их оптимальным инструментом в исследованиях, проводимых в соответствии с требованиями доказательной медицины. Они широко применяются при исследовании динамики познавательных процессов, их специфики при сравнении с другими заболеваниями, а так же при изучении связей показателей когнитивного функционирования с клиническими проявлениями заболевания и т.п. Существенной является возможность проводить многоцентровые исследования и накапливать большие массивы данных.

Таким образом, важными характеристиками психометрического метода являются его широкие прикладные перспективы и вместе с тем недостаточные возможности убедительной качественной (в противопоставлении количественной) интерпретации данных. Это ограничение может быть преодолено, по крайней мере отчасти, путем привлечения знаний и теоретических конструктов из других отраслей клинической психологии и смежных наук.

На основании вышесказанного представляется обоснованным использование психометрического подхода, наряду с другими методами клинической психологии, при изучении когнитивных нарушений у больных шизофренией.

Особенности телесного опыта заболевания при психических расстройствах, реализующихся в пространстве кожного покрова

Малютина А.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Интерес к психологическим особенностям патологических телесных ощущений сохраняется в современных исследованиях в связи с накоплением данных о распространенности различных ипохондрических расстройств в медицинской практике. В психологии телесности описаны особенности телесного опыта при различных соматических расстройствах (рак желудка, инфаркт миокарда и др.), а также при некоторых психических расстройствах, сопровождающихся патологическими телесными ощущениями (соматоформных, ипохондрических, шизотипических и др.) [1, 3]. Особенности телесного опыта при психических расстройствах, реализующихся в пространстве кожного покрова, остаются изученными недостаточно, несмотря на значимость в их клинической картине коэнестеziопатических феноменов, что отмечается в современных клинических исследованиях [2].

Целью исследования являлось изучение специфики телесного опыта болезни при психических расстройствах, реализующихся в пространстве кожного покрова.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 72 пациента, у которых при обращении в клинику кожных и венерических болезней Первого МГМУ им. И.М. Сеченова после исключения диагноза дерматологической патологии психиатром выявлены различные психические расстройства, реализующиеся в пространстве кожного покрова. Испытуемые проходили комплексное психологическое обследование, включавшее методы семантического анализа и патопсихологического эксперимента. В рамках данного сообщения представлены результаты основной методики — «Классификация ощущений» [3].

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных проводился в соотношении с клиническими проявлениями каждого из рассматриваемых психодерматологических синдромов. При кожном органном неврозе наблюдается обогащение структуры опыта болезни характеристиками отрицательных эмоциональных состояний, центральное место среди которых принадлежит тревожным проявлениям, что соотносится с данными литературы о соматоформных расстройствах. При синдроме компульсивных экскораций выявляется наименее дифференцированная структура телесного опыта

болезни, включающая небольшое количество значимых для пациентов характеристик кожных ощущений. При синдроме импульсивных экскораций структура более дифференцирована за счет увеличения количества характеристик кожных ощущений и включения в структуру представлений о действиях-реакциях на патологические кожные ощущения. При ограниченной ипохондрии в структуру телесного опыта болезни включены описания как кожных ощущений, так и общесоматических ощущений, особо значимыми становятся характеристики мучительного характера ощущений. При дерматозойном бреде структура телесного опыта болезни наиболее высокодифференцирована в двух вариантах. Элементарные тактильные галлюцинации образуют в структуре болезненных ощущений отдельную группу совместно с характеристиками эмоционального состояния. Сложные тактильные галлюцинации, визуальные обманы восприятия и ощущения, связанные с бредовыми представлениями о жизнедеятельности паразитов, объединены с характеристиками динамики общего соматического состояния; опыт болезненных ощущений богат вычурными и нестандартными описаниями телесных ощущений.

Выводы. Каждому из рассматриваемых психических расстройств, реализующихся в пространстве кожного покрова, соответствует особая структура телесного опыта болезни, соотносимая с психопатологическими характеристиками синдромов, и подтверждающая роль коэнестеziопатических феноменов в клинической картине данных психических расстройств.

ЛИТЕРАТУРА

1. Рупчев Г.Е. Психологическая структура внутреннего телесного опыта при соматизации (на модели соматоформных расстройств): Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М., 2001. — 24 с.
2. Смулевич А.Б., Дороженко И.Ю., Романов Д.В., Львов А.Н. Психопатология психических расстройств в дерматологической клинике (модель психической патологии, ограниченной пространством кожного покрова) // Психические расстройства в общей медицине. — 2012. — № 1. — С. 4–14.
3. Тхостов А.Ш. Психология телесности. — М.: Смысл, 2002. — 288 с.

Оценка факторов, влияющих на принятие решения в неопределенной ситуации при шизофрении

Медведева Т.И., Воронцова О.Ю., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Целью настоящего исследования являлось установление особенностей принятия решений больными шизофренией в неопределенной ситуации и оценка факторов, влияющих на принятие решения.

Материал и методы исследования. Обследованную когорту составили 40 пациентов мужского пола, поступивших в клинику в связи с манифестными или повторными психозами в рамках шизофрении (F20.01–F20.09

по МКБ-10). Все больные были разделены на три группы на основании присутствия и выраженности дефицитарной (первичной негативной) симптоматики): *I группа* — 14 больных с первым психотическим эпизодом; *II группа* — 16 больных шизофренией с умеренной выраженностью негативной симптоматики; *III группа* — 10 больных с выраженными негативными расстройствами).

При выполнении исследования были использованы методики, моделирующие ситуацию неопределенности (компьютерная методика «Игровая задача» — IGT, тестирующая способность принимать решение в ситуации неопределенности и основанная на гипотезе соматических маркеров Дамасио [1, 2]; тест Роршаха; тест эмоционального интеллекта Мэйера–Сэловея–Карузо — MSCEIT, из которого использовались секции восприятия эмоций).

Результаты и обсуждение. Для выявления факторов, влияющих на принятие решений в ситуации неопределенности, и интерпретации различий между группами испытуемых применялся метод дискриминантного анализа, позволяющий выделить независимые переменные, наиболее существенные для различения групп. В результате были выявлены две канонические функции. В первую каноническую функцию вошли следующие переменные: интегральный показатель выполнения игровой задачи «превышение хороших выборов над плохими на последних двух блоках по 20 ходов», «проективная идентификация» в тесте Роршаха (со знаком минус), амбивалентность в тесте Роршаха (со знаком минус). Во вторую каноническую функцию вошли такие переменные, как организационная активность в тесте Роршаха (со знаком минус), показатели секций распознавания эмоций теста на эмоциональный интеллект. Точность предсказания отнесения испытуемого к группе составила 89,7%.

Интерпретация канонических функций и анализ центроидов групп показали, что у больных шизофренией с различной степенью выраженности негативных расстройств (*группы II и III*) по сравнению с *группой I* нарушена способность принимать решение, основанное

на опыте эмоций. Это связано также с амбивалентностью и наличием примитивных защитных механизмов в тесте Роршаха (первая каноническая функция). При этом *группа II* отличается от других групп по значению второй канонической функции. У больных этой группы значительно повышен уровень организационной активности в тесте Роршаха, который связан с повышенной эмоциональностью, проявляющейся в интенсивности и амбивалентности эмоций в тесте на эмоциональный интеллект. При этом *группа II* имеет более высокие показатели первой канонической функции по сравнению с *группой III* — пациенты лучше выполняют игровую задачу, обнаруживают меньше проявлений примитивных защит в тесте Роршаха.

Выводы. Снижение способности больных шизофренией полагаться на эмоциональный опыт при принятии решения в ситуации неопределенности связано с амбивалентностью и примитивными защитными механизмами. При умеренной выраженности негативной симптоматики (*группа II*) больной предпринимает много усилий, пытается справиться с неопределенностью ситуации, что проявляется в потере контроля над эмоциональной сферой и мешает принимать решение, основанное на эмоциональном опыте. С нарастанием негативной симптоматики (*группа III*) падает организационная активность, выхолащивается эмоциональность, на первый план выступают примитивные защиты, в результате больным еще сложнее принимать решения в ситуации неопределенности.

ЛИТЕРАТУРА

1. Медведева Т.И., Ениколопова Е.В., Ениколопов С.Н. Гипотеза соматических маркеров Дамасио и игровая задача (IGT) (обзор литературы) // Психологические исследования. — 2013. — Т. 6 (32).
2. Bechara A., Damasio A.R., Damasio H., Anderson S.W. Insensitivity to future consequences following damage to human prefrontal cortex // Cognition. — 1994. — Vol. 50 (1–3). — P. 7–15.

К вопросу о конверсии неманифестных психических расстройств юношеского возраста в эндогенный приступообразный психоз

Омельченко М.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования — изучить частоту конверсии неманифестных психических расстройств юношеского возраста в эндогенный приступообразный психоз (ЭПП), а также влияние поддерживающей психофармакотерапии на риск развития психоза.

Материалы и методы. Клинико-катамнестическим методом обследовано 40 больных юношеского возраста (16–25 лет), госпитализированных в клинику ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН с 2009 по 2011 г. с непсихотическими психическими расстройствами. Эти пациенты относились к группе высокого риска по развитию ЭПП (в соответствии с критериями Т. Lencz и соавт., 2003) [2] и набирали при поступлении более 15 баллов по шкале оценки продромальных симп-

томов (the Scale of Prodromal Symptoms, SOPS). Оценка по этой шкале проводилась дважды — при поступлении в клинику и на этапе редукции психопатологических расстройств при выписке. Нозологическое распределение (по МКБ-10) оказалось следующим: депрессивные расстройства (F32.1, F32.2, F34.0, F34.1); юношеская декомпенсация психопатии (F61.x) и шизотипическое расстройство (F21.x). Длительность катамнестического наблюдения составила 3 года.

Результаты и обсуждение. В процессе проведенного исследования было установлено, что за время стационарного лечения удалось существенно снизить степень выраженности продромальных психопатологических симптомов, оцененных по шкале SOPS

(с $35,2 \pm 8,6$ до $18,5 \pm 3,2$ баллов), однако полностью исключить риск развития ЭПП у больных не представлялось возможным. Всем пациентам при выписке было рекомендовано продолжение поддерживающей психофармакотерапии, назначенной в стационаре. На момент катамнестического обследования было установлено, что 70% больных (28 человек) продолжали лечение в течение года после выписки, 22,5% (9 пациентов) прекратили лечение в течение 1–2 месяцев и 7,5% (3 больных) продолжали поддерживающее лечение в течение всего периода катамнеза. Было установлено, что за время катамнестического наблюдения в 7,5% случаев (3 больных) произошла конверсия неманифестного психического расстройства в ЭПП. Эти пациенты следовали поддерживающей терапии в течение года после выписки из стационара. У всех больных манифестация ЭПП произошла на 3-м году наблюдения ($30 \pm 4,6$ мес.). По данным литературы [1], уровень конверсии неманифестных психических расстройств в ЭПП составляет от 35 до 49%. При этом установлено, что чаще всего манифестация происходит в течение первого года после появления продромальных симптомов (28% наблюдений). Однако в цитированной работе не изучалось влияние психофармакотерапии на частоту манифестации психоза. В настоящем исследовании показано, что превентивное назначение

нейролептической терапии по меньшей мере на протяжении года после выявления риска развития шизофрении значительно снижает частоту манифестации ЭПП, которая составила 7,5%. Помимо этого, проведение поддерживающей психофармакотерапии непсихотических расстройств позволяет отсрочить время развития приступа психоза до 3 лет.

Выводы. В проведенном исследовании установлено, что у больных из группы высокого риска по развитию ЭПП поддерживающая психофармакотерапия даже в течение одного года позволяет существенно снизить частоту конверсии неманифестного психического расстройства в ЭПП, а также отсрочить сроки ее наступления. Проведение дополнительных реабилитационных мероприятий, направленных на повышение уровня комплаенса, может способствовать успешной профилактике ЭПП.

ЛИТЕРАТУРА

1. Cannon T., Cadenhead K. et al. Prediction of psychosis in youth at high clinical risk: a Multisite Longitudinal Study in North America // Arch. Gen. Psychiatry. — 2008. — Vol. 65 (1). — P. 28–37.
2. Lencz T., Smith Ch., Auther A., Correu Ch., Cornblat B. The Assessment of «Prodromal Schizophrenia». Unresolved Issues and Future Directions // Schizophrenia Bull. — 2003. — Vol. 29 (4). — P. 717–728.

Место когнитивно-поведенческой психотерапии в комплексном лечении больных с ипохондрическими бредовыми расстройствами в структуре эндогенных приступов в юношеском возрасте

Плужников И.В., Попович У.О., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Эффективность когнитивной психотерапии в комплексном лечении больных с ипохондрическим расстройством непсихотического регистра (Kroenke K., Swindle R., 2000; Visser S., Bouman T.K., 2001; McManus F., Surawy C., Muse K., Vazquez-Montes M., Williams J.M., 2012) считается доказанной. Данных о возможностях психотерапии в комплексном лечении больных с бредовой ипохондрией недостаточно.

Цель исследования — установить и обосновать показания для использования индивидуальной когнитивно-ориентированной психологической коррекции в комплексном лечении больных с ипохондрическими бредовыми расстройствами в структуре эндогенных приступов в юношеском возрасте.

Материал и методы. В психокоррекционную работу были включены 57 больных юношеского возраста, перенесших эндогенный психотический приступ с доминированием ипохондрических расстройств бредового уровня. При психопатологическом анализе структуры приступов с ипохондрическим бредом было выделено четыре типа приступов: депрессивно-ипохондрический (I тип), сенесто-ипохондрический (II тип), параноидный (III тип), полиморфный (IV тип).

Индивидуальная когнитивно-ориентированная психологическая коррекция (ИКОПК) больных с ипохондрическим бредом состояла из нескольких этапов. На пер-

вом этапе, диагностическом, с использованием метода беседы, проективных методик (для оценки личностного ресурса) и нейропсихологического тестирования (для оценки формально-когнитивного ресурса) определялась возможность психокоррекционной работы с данным конкретным пациентом. На втором этапе решалась задача установления психотерапевтического контакта (рабочего альянса) с пациентом; использовались техники эмпатического слушания и арт-терапии. Третий этап включал в себя решение задач, связанных с психообразованием (больному разъяснялась психологическая природа имевшейся у него тревоги о здоровье). На четвертом этапе с использованием методик когнитивной и поведенческой психотерапии достигалось нивелирование иррациональных убеждений ипохондрического содержания и модификация дисфункционального поведения пациента в отношении здоровья, болезни и лечения (*medical behavior*). Использовались техники релаксации, декатастрофизации телесных ощущений, систематической десенсибилизации при обращении к измененному болезнью телесному опыту. На пятом этапе производилось закрепление усвоенных функциональных паттернов поведения и мышления в отношении здоровья и лечения. Полный законченный курс ИКОПК составлял от 5 до 18 месяцев.

Результаты. Индивидуальная когнитивно-ориентированная психологическая коррекция оказалась

наиболее эффективной для больных с I типом ипохондрического бреда (16 человек). На первом и втором этапах проведения ИКОПК приняли участие все больные из данной группы. Восемь больных выбыли из исследования в течение третьего этапа в связи с желанием самостоятельно настроить высокий уровень социально-трудовой адаптации. Остальные пациенты этой группы прошли весь курс ИКОПК. Центральной психотерапевтической техникой, показавшей свою эффективность, можно считать редукцию соматосенсорной амплификации (по А. Барски) путем когнитивного реструктурирования и декатастрофизации убеждений больных в отношении здоровья. Больные со II типом приступов с ипохондрическим бредом (18 человек) успешно проходили первый и второй этапы ИКОПК, однако их когнитивного ресурса (как с содержательной, так и с формальной точки зрения) оказалось недостаточно для завершения третьего (на этом этапе выбыло 6 больных) и четвертого (выбыло 9 больных) этапов. Пациенты не соглашались с предложенными им психологическими объяснениями соматических симптомов, отвергали использование техник подбора логических оснований для декатастрофизации собственных телесных ощущений и отказывались от продолжения дальнейшей психокоррекционной работы. Оставшиеся трое пациентов прошли полный курс ИКОПК. Больные

с III типом приступов (14 человек) и больные с IV типом приступов (9 человек) были исключены из ИКОПК на первом этапе в связи с актуальным психическим статусом, а также с учетом ограничений, накладываемых нарастающими негативными изменениями (редукция личностного и когнитивного ресурса).

Выводы. В проведенном натуралистическом исследовании показана удовлетворительная эффективность индивидуальной когнитивно-ориентированной психологической коррекции преимущественно у больных, перенесших юношеский эндогенный приступообразный психоз с преобладанием депрессивно-ипохондрической симптоматики в структуре приступа.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kroenke K., Swindle R. Cognitive-behavioral therapy for somatization and symptom syndromes: a critical review of controlled clinical trials // *Psychother. Psychosom.* — 2000. — Vol. 69 (4). — P. 205–215.
2. McManus F., Surawy C., Muse K. et al. A randomized clinical trial of mindfulness-based cognitive therapy versus unrestricted services for health anxiety (hypochondriasis) // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 2012. — Vol. 80 (5). — P. 817–828.
3. Visser S., Bouman T.K. The treatment of hypochondriasis: exposure plus response prevention vs cognitive therapy // *Behav. Res. Ther.* — 2001. — Vol. 39 (4). — P. 423–442.

Вальдоксан (агомелатин) в лечении поздних депрессий в амбулаторной практике

Пономарева Е.В., отдел гериатрической психиатрии, отделение болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

Большой интерес к проблеме депрессивных расстройств (ДР) в психогериатрической практике обусловлен как высокой их распространенностью (от 18 до 25% в пожилой популяции) [1, 2], так и терапевтическими трудностями и ограничениями при выборе антидепрессантов, связанными с частотой нежелательных явлений, в том числе с негативным влиянием препаратов на когнитивные функции. Агомелатин (вальдоксан) является агонистом мелатонинергических MT_1 и MT_2 и антагонистом 5-HT_{2C}-рецепторов серотонина, не имеющим антигистаминных нежелательных эффектов и способным эффективно улучшать ночной сон без седации в дневное время.

Цель исследования состояла в изучении опыта применения агомелатина в амбулаторной психогериатрической практике с анализом его терапевтической эффективности и переносимости при лечении легких и умеренно выраженных депрессий у пожилых пациентов.

Материал и методы. Терапию агомелатином получала невыборочная группа амбулаторных больных в возрасте от 60 до 75 лет с легкой и умеренно выраженной депрессией, соответствовавшей критериям степени тяжести депрессии в МКБ-10. Агомелатин назначали в течение 6 недель в стартовой дозе 25 мг/сут. В случае недостаточного эффекта доза агомелатина могла быть увеличена до 50 мг/сут через 2 недели терапии. Состояние больных оценивалось по госпитальной шкале

депрессии Гамильтона (HDRS), шкале оценки ангедонии Снайта–Гамильтона (SHARPS), шкале общего клинического впечатления (CGI), мини-тесту психического состояния (MMSE), опроснику SF-36 и шкале оценки побочных действий препарата (UKU).

Результаты и их обсуждение. В исследование были включены 20 пациентов (5 мужчин и 15 женщин), состояние 5 больных (25%) соответствовало депрессивному эпизоду легкой тяжести, 15 больных (70%) — умеренной выраженности депрессии. Средний возраст больных составил 66 лет. Все 20 пациентов завершили курс лечения: 7 больных (35%) получали препарат в дозе 25 мг/сут и 13 больных (65%) в дозе 50 мг/сут. К окончанию терапии значимый терапевтический эффект и минимальное улучшение состояния было отмечено в равных частях (по 9 пациентов соответственно). Улучшение состояния больных проявлялось в исчезновении тревоги, улучшении настроения и нормализации сна без сонливости в дневное время. Только у одного пациента не были отмечены изменения в состоянии, еще в одном наблюдении зарегистрировано минимальное ухудшение. Уменьшение выраженности депрессии (по шкале HDRS) и ангедонии (по шкале SHAPS) отчетливо проявлялось со 2-й недели терапии. К окончанию терапии значимая редукция депрессивных симптомов и ангедонии по сравнению с оценкой до начала иссле-

дования составила 60 и 87,5% соответственно. К окончанию терапии качество жизни пациентов по опроснику SF-36 значимо улучшилось как по параметрам физического, так и психологического компонентов здоровья. За период лечения не отмечено значимого изменения показателей MMSE. Серьезных побочных эффектов при приеме агомелатина не наблюдалось.

Выводы. Агомелатин обладает сбалансированным спектром действия как в отношении симптомов тревоги, так и депрессивных симптомов и значимо улучшает показатели качества жизни пожилых пациентов с легкой и умеренно выраженной депрессией. Препарат не

оказывает негативного воздействия на когнитивные функции и отличается хорошей переносимостью, в связи с чем может быть рекомендован для применения в амбулаторной психогериатрической практике.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И., Калын Я.Б. Социально-средовые факторы и состояния психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование) // Вестник РАМН. — 2002. — № 9. — С. 15–20.
2. Sheehan B., Karim S., Burns A. Mood disorders // In: Old age psychiatry. — Oxford University Press, 2009. — P. 95–124.

Особенности доманифестного этапа при эндогенных приступах с ипохондрическими бредовыми идеями в юношеском возрасте

Попович У.О., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Целью настоящего исследования являлось определение психопатологических особенностей доманифестного этапа при эндогенных приступах с ипохондрическим бредом (ИБ) в юношеском возрасте.

Материал и методы исследования. Клинико-психопатологическим и клинико-катамнестическим методами были обследованы 113 больных (все мужского пола) юношеского возраста (16–25 лет) с ипохондрическими расстройствами бредового уровня в структуре эндогенного приступообразного психоза (F20, F25).

Результаты, обсуждение. Характерна относительно высокая встречаемость инициального этапа заболевания с дисморфофобическими и ипохондрическими расстройствами сверхценного уровня. В материале исследования практически не встречались случаи без проявлений инициального этапа (2,7%). Инициальный этап был достаточно длительным и в подавляющем большинстве наблюдений (78,7%) составлял от 3 до 5 лет и более. В трети всех изученных случаев (28,3%) имел место инициальный этап с преобладанием аффективных расстройств, достигающих циклотимического уровня, чаще гипотимического полюса. Психопатоподобный инициальный этап встретился в 21,2%, в ряде случаев его было трудно дифференцировать от патологически протекающего пубертатного криза. Неврозоподобный характер инициального этапа отмечался в 18,6% случаев. Инициальный этап с доминированием негативных расстройств был отмечен в 15,9% наблюдений. Доля паранойальной разновидности инициального этапа составила 13,3%.

При анализе характеристик инициального этапа были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$) в зависимости от психопатологических типов приступов. При приступах с интерпретативным механизмом (I тип) формирования ипохондрического бреда (депрессивно-ипохондрический, сенесто-ипохондрический) инициальный этап был более длительным (в 46,3% случаев составил 5 лет и более), с высокой представленностью дисморфофобических, сенестопатических, депрессивных и сверхценных ипохондрических расстройств, соматовегетативной патологии. При приступах со сме-

шанным механизмом бредообразования (II тип) — интерпретативным и чувственным (параноидные, полиморфные) — инициальный этап практически не обнаруживал дисморфофобической и сенесто-ипохондрической симптоматики, был более коротким: в большинстве наблюдений (41,3%) его продолжительность составила 3–4 года. При разновидностях инициального этапа также были выявлены достоверные различия ($p < 0,05$): у больных с I типом приступа больший удельный вес имели аффективный и неврозоподобный варианты, при II типе приступа преобладали варианты с негативными расстройствами и психопатоподобный. У 47% больных приступы развивались аутохтонно, что меньше соответствующих показателей в проведенных ранее исследованиях на контингенте больных юношеского возраста [1–3]. Относительно высоко оказалась доля психотических приступов, возникших после различного рода соматогений (острые вирусные инфекции с гипертермией, острые и хронические соматические заболевания) — 21,2%. На психогении (прежде всего смерть или тяжелая болезнь лиц в близком окружении пациентов) пришлось 9,7%. Причем соматогенные и психогенные провокации были более характерны для I типа приступов. Употребление алкоголя и наркотических веществ в качестве экзогенной провокации составило 18,6%. Переезд на новое место жительства, смена учебного заведения, подготовка к экзаменам были отнесены к «прочим экзогенным вредностям» и составили 3,5%. Что касается преморбидной структуры личности, то при I типе приступов доманифестный этап демонстрировал высокую встречаемость (62,9%) психастенических личностей и сенситивных шизоидов. Для II типа приступов преморбидная структура личности при 3-м подтипе в большинстве наблюдений была квалифицирована как мозаичный склад (37%), при 4-м подтипе приступов — как дефицитарные шизоиды (47,3%).

Выводы. Для доманифестного этапа при юношеском эндогенном приступообразном психозе с ИБ характерны следующие особенности: длительный инициальный этап с высокой представленностью небредовой ипохондри-

ческой симптоматики, соматовегетативных расстройств, экзогенных провокаций. При сравнении изученного материала больных с общей когортой больных юношеским эндогенным приступообразным психозом [2] был выявлен более высокий процент психастенического склада личности (27,4 и 5,4% соответственно), что позволяет сделать предположение о наличии конституционально-личностной предрасположенности. Полученные результаты имеют значение для своевременной диагностики психических расстройств, прогноза и выработки адекватной терапевтической тактики в этом важном возрастном периоде.

Перспективы применения терапевтического лекарственного мониторинга для оптимизации антипсихотической терапии

Потанин С.С., Морозова М.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Терапевтический лекарственный мониторинг (ТЛМ) широко применяется в различных областях медицины. Во многих стандартах лечения ТЛМ рекомендован для таких препаратов, как дигоксин, теофиллин, метотрексат, ванкомицин и многих других [2]. В некотором смысле в смежной с психиатрией специальности — эпилептологии — ТЛМ активно используется в повседневной практике [1]. В то же время, несмотря на использование во многих случаях одних и тех же препаратов (карбамазепина, вальпроатов, ламотриджина), в психиатрии на данный момент рутинно контролируется только содержание солей лития в плазме крови.

Целью настоящего исследования являлся анализ характеристик препаратов, определяющих целесообразность проведения ТЛМ, и подбор на основании полученной информации перечня антипсихотиков, ТЛМ которых может потенциально привести к клиническому улучшению ответа на терапию.

Материалы и методы: сравнительный анализ литературных данных и рекомендаций по применению ТЛМ в общемедицинской практике и психоневрологии с 2001 по 2014 г.

Результаты. Анализ рекомендаций по применению ТЛМ выявил следующие свойства лекарственного препарата, определяющие возможную клиническую эффективность применения ТЛМ: 1) препарат имеет узкий терапевтический диапазон; 2) концентрация препарата в плазме широко варьирует у различных пациентов; 3) есть четкая связь между достижением оптимальной концентрации препарата в плазме крови и клиническим ответом на терапию. Этим параметрам в значительной степени соответствуют следующие антипсихотики: клозапин, галоперидол, оланзапин, перфеназин, амитсульпирид, тиоридазин, флуфеназин. Также отдельным

ЛИТЕРАТУРА

1. Каледва В.Г. Приступообразные эндогенные психозы, манифестирующие в юношеском возрасте — закономерности течения и исхода (клинико-катамнестическое исследование) // Журн. неврол. и психиат. — 2008. — Вып. 9. — С. 11–23.
2. Кузякова А.А. Клиника и психопатология манифестных эндогенных психозов юношеского возраста: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 24 с.
3. Schäfer M.R. et al. Early detection of psychotic disorders // Neuropsychiatr. — 2007. — Vol. 21. — № 1. — P. 37–44.

фактором, определяющим целесообразность применения ТЛМ, является наличие надежных методов определения концентрации изучаемого препарата. Для всех вышеуказанных антипсихотиков разработаны методы определения концентрации в плазме крови с помощью масс-спектрометрии, которая отличается высокой точностью и специфичностью получаемых результатов.

Обсуждение. Результаты данного исследования дают теоретическую предпосылку для изучения эффективности применения ТЛМ в клинической практике. В определенной степени это предположение подтверждается опытом использования ТЛМ антипсихотиков в Германии [3]. Подбор оптимальной дозы препарата для каждого пациента может улучшить не только клинический ответ, но и безопасность лечения, особенно с учетом наличия выраженных дозозависимых нежелательных эффектов у вышеуказанных препаратов, таких как эпилептиформные приступы для клозапина и острая дистония для галоперидола.

Выводы: применение ТЛМ в рутинной клинической практике при назначении некоторых широко используемых антипсихотиков может привести к улучшению клинического ответа на терапию.

ЛИТЕРАТУРА

1. Айвазян С.О. Терапевтический лекарственный мониторинг антиконвульсантов у детей // Эпилепсия. — 2010. — № 3. — С. 28–33.
2. Соколов А.В. Терапевтический лекарственный мониторинг // Качественная клиническая практика. — 2002. — № 1. — С. 78–88.
3. Hiemke C., Baumann P., Bergemann N. et al. AGNP consensus guidelines for therapeutic drug monitoring in psychiatry: update 2011 // Pharmacopsychiatry. — 2011. — Vol. 44 (6). — P. 195–235.

Роль психообразования в улучшении приверженности лечению у родственников психически больных

Рзаев А.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Отношение родственников к психической болезни и медикаментозной терапии рассматривается среди важнейших факторов приверженности больных лече-

нию [1]. При отсутствии реальных знаний у членов семьи зачастую формируется искаженное представление о самом заболевании и о возможностях терапии. В от-

деле организации психиатрических служб ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН разработана программа психообразования для родственников пациентов [2], значительное место в которой уделяется лечению психических расстройств.

Цель исследования — оценить влияние психообразования на отношение родственников к психическому заболеванию и медикаментозному лечению больного члена семьи, а также на способы преодоления ими стрессовых ситуаций (копинг-стратегии).

Материал и методы. В исследование были включены 48 родственников больных шизофренией, участвовавших в программе психиатрического просвещения. Для оценки использовались модифицированные нами шкалы отношения к лекарственным препаратам (Hogan T.P., Awad A.G., Eastwood R., 1983) и осознания болезни при психозе (Birchwood M. et al., 1994), а также опросник «Способы совладающего поведения» (Folkman S., Lazarus R., 1988).

Результаты. Участие в программе способствовало увеличению числа родственников, осознающих психическое заболевание близкого человека (до участия в программе таких родственников было 77,1%, после участия в ней — 87,5%). Важно отметить, что увеличилось число родственников, понимающих необходимость лечения и адекватно относящихся к медикаментозной терапии. До участия в психообразовании 75,0% участников понимали необходимость лечения, после курса обучения 89,6% родственников принимали необходи-

мость медикаментозного лечения. Участие в психообразовании оказало влияние на уменьшение дезадаптивных копинг-стратегий. Если лица с высоким и средним уровнем конфронтации до участия в нем составляли 77,1%, то после занятий высокий и средний уровень конфронтации несколько снизился и наблюдался у 62,5% участников. Курс занятий способствовал уменьшению числа родственников больных, стремящихся дистанцироваться от проблем, а также увеличению числа лиц, предпочитающих рациональное восприятие сложных ситуаций и минимизацию влияния эмоций на свое поведение. Возросло (до 62,5%) число родственников больных, ориентированных на взаимодействие с другими людьми и на поиск социальной поддержки.

Выводы. Психообразовательные программы должны быть включены в систему психосоциальной помощи родственникам больных, страдающих хроническими психическими заболеваниями. Целесообразно проводить такие программы не только в стационарных, но и во внебольничных психиатрических учреждениях.

ЛИТЕРАТУРА

1. Лутова Н.Б., Макаревич О.В. Влияние семьи на медикаментозный комплаенс больных шизофренией // Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2010. — № 2. — С. 33–36.
2. Организация социально-психологической помощи родственникам психически больных: Методические рекомендации / Т.А. Солохина и др. — М.: МАКС Пресс, 2008. — 36 с.

К вопросу о разработке подходов к терапии больных с субпсихотической симптоматикой в структуре юношеской депрессии

Румянцев А.О., Омельченко М.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования — определение дифференцированных подходов к терапии больных депрессией юношеского возраста с наличием в их психопатологической структуре расстройств субпсихотического уровня.

Материалы и методы. Было обследовано 45 больных юношеского возраста (16–25 лет), госпитализированных в клинику ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН с 2011 по 2013 г. с депрессивными расстройствами, имеющими в своей структуре отдельные симптомы субпсихотического уровня, выявленные по шкале SOPS (the Scale of Prodromal Symptoms) [1]. Оценка по шкале проводилась дважды — при поступлении и на этапе редукции психопатологических расстройств при выписке. Согласно нозологической принадлежности (по критериям МКБ-10) клинический материал распределялся на три группы: 1-ю группу составили 19 больных (42,2%) с диагнозом депрессивного расстройства (F32.1, F32.2, F34.0, F34.1); во 2-ю группу вошло 14 больных (31,1%) с юношеской декомпенсацией психопатии (F61.x), в 3-й группе оказалось 12 больных (26,7%) с шизотипическим расстройством (F21.x).

Результаты и обсуждение. В процессе проведения психофармакотерапии была выявлена неэффективность монотерапии антидепрессантами. Для купирования расстройств субпсихотического уровня все больные нуждались в комбинированной терапии с сочетанием антидепрессанта и антипсихотического препарата. Проведение комбинированного лечения позволило существенно снизить степень выраженности субпсихотических расстройств (с $37,1 \pm 7,8$ баллов при поступлении до $15,3 \pm 4,6$ баллов при выписке на этапе становления ремиссии). При этом для 1-й группы больных препаратами выбора оказались преимущественно атипичные антипсихотики (кветиапин, оланзапин, арипипразол) в средней суточной дозе в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент — 123,54 мг/сут. В лечении больных 2-й группы применялись как атипичные, так и традиционные нейролептики (рисперидон, клозапин, флупентиксол, трифлуоперазин, перициазин). При этом средняя суточная доза была выше, чем в предыдущей группе, и составила 164,39 мг/сут в пересчете на хлорпромазиновый эквивалент. Для лечения больных 3-й группы применялся широкий спектр нейролептиков, начиная от классических (бутирофенон, зуклопентик-

сол), заканчивая современными антипсихотиками последнего поколения (палиперидон, азенапин). Средняя суточная доза в хлорпромазиновом эквиваленте оказалась достоверно выше ($p < 0,05$), чем в других группах (222,55 мг/сут). Полученные результаты позволили выявить неоднородность юношеских депрессий с субпсихотической симптоматикой, что предполагает участие различных этиопатогенетических механизмов в их развитии. Так, наряду с аффективной составляющей у всех больных прослеживались расстройства, патогномичные для заболеваний шизофренического спектра. При этом у больных 1-й группы эти расстройства, судя по ответу на лечение минимальными дозами антипсихотиков, были наименее выраженными. Пациенты из 2-й группы занимали промежуточное положение. А у больных 3-й группы уровень минимальных эффективных доз нейролептиков оказался наи-

высшим, что свидетельствует о значительном участии шизофреноподобной симптоматики в формировании структуры юношеской депрессии с субпсихотическими расстройствами.

Выводы. Полученные результаты позволяют предположить неоднородность юношеских депрессий с субпсихотическими расстройствами в их психопатологической структуре, что определяет различные подходы к психофармакотерапии, позволяющие повысить эффективность лечения таких состояний и подвести научную основу для разработки общего стандарта терапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Miller T., McGlashan T. et al. Symptom assessment in schizophrenic prodromal states // *Psychiatric Quarterly*. — 1999. — Vol. 70 (4). — P. 273–278.

Взаимосвязь модели психического и когнитивного функционирования у больных молодого возраста после перенесенного эндогенного приступа

Румянцева Е.Е., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

В клинической картине шизофрении присутствуют такие расстройства, как аутизм, изменения психической активности, эмоций [3], обнаруживаются нарушения способности к пониманию внутреннего мира другого человека [2]. Ослабление ориентации на внутренний мир другого человека при общении активно изучается с помощью подхода так называемой модели психического (*theory of mind*). При шизофрении регистрируется снижение способности к построению модели психического другого человека [1].

Цель исследования — изучение структуры модели психического и анализ роли когнитивной составляющей и ее изменений при заболевании шизофренией в молодом возрасте.

Материал и методы. В исследовании приняли участие 86 больных шизофренией (F20), находившихся на лечении в клинике НЦПЗ РАМН и ГКПБ № 15. Среди них было 24 женщины (средний возраст $23,1 \pm 3,6$ года) и 62 мужчины (средний возраст $23,1 \pm 3,8$ года). Контрольной группой были психически здоровые испытуемые — 90 женщин (средний возраст $20,5 \pm 1,6$ года) и 67 мужчин (средний возраст $21,2 \pm 3,1$ года). Применялись методики оценки модели психического, методики диагностики понимания лицевой экспрессии, тест социального интеллекта, краткое нейропсихологическое обследование. Для статистического анализа использовалась программа SPSS 16.

Результаты и их обсуждение. Проведено сравнение показателей модели психического, понимания лицевой экспрессии, социального интеллекта и когнитивного функционирования в норме и при шизофрении. Обнаружены различия между группами испытуемых по исследуемым параметрам модели психического (по тесту «Чтение психического состояния другого по взгляду» $27,20 \pm 3,27$ vs $25,14 \pm 4,02$, $p < 0,001$), понимания эмоциональной экспрессии (шкала эмоциональной

экспрессии MSCEIT 2.0 — $106,37 \pm 11,84$ vs $92,36 \pm 18,62$, $p < 0,001$), социального интеллекта (тест Гилфорда–Салливена (сырые баллы) — $32,02 \pm 5,54$ vs $24,21 \pm 5,34$, $p < 0,001$). В группе всех больных шизофренией модель многофакторного регрессионного анализа для когнитивной сферы оказалась значимой при включении всех предикторов модели психического ($R^2 = 0,481$, $p = 0,022$). Состояние когнитивной сферы больных, оцененное по краткому нейропсихологическому обследованию когнитивной сферы (КНОКС), прямо пропорционально связано со всеми указанными компонентами модели психического. Обнаруженное снижение показателей модели психического при шизофрении совпадает с данными других авторов [1]. Когнитивное функционирование не влияет напрямую на модель психического в норме, но при шизофрении когнитивное снижение влияет на понимание модели психического другого человека.

Выводы. В группе больных заболеваниями из круга шизофрении устойчиво регистрируется снижение модели психического, понимания эмоциональной экспрессии и социального интеллекта. В группе больных заболеваниями круга шизофрении обнаружено влияние более хорошего когнитивного функционирования на модель психического.

ЛИТЕРАТУРА

1. Алфимова М.В. Наследственные факторы в нарушениях познавательных процессов при шизофрении: Автореф. дис. ... д-ра психол. наук. — М., 2006. — 46 с.
2. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. — М.: Изд-во МГУ, 1991. — 254 с.
3. Тиганов А.С. Современное состояние учения о шизофрении // *Российские медицинские вести*. — 2001. — № 1. — С. 41–45.

Клиническая типология постинсультных катастрофальных реакций

Савина М.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Катастрофальным реакциям (КР) относят совокупность реакций на внезапное и необратимое выпадение физических и когнитивных функций. Патологические реакции включают яркие аффективные вспышки гнева, страха или печали, нарушение контакта с обследователем (отказ от исследования, угрозы, обвинения), проявления психологических защит (совершение бессмысленных замещающих действий, хвостовство) [1]. Проявления КР определяются как вариативные [2], однако единой клинической типологии создано не было.

Цель: создание клинической типологии постинсультных КР и изучение клинико-патогенетических факторов, определяющих их разнообразие.

Материалы и методы: на протяжении 12 месяцев проводилось наблюдение над 348 больными с первым церебральным инсультом (53,5% мужчин, возраст 66 ± 12 лет). В исследование не включались больные с другими угрожающими жизни тяжелыми соматическими заболеваниями. Диагностика депрессий проводилась в соответствии с критериями DSM-IV. Для диагностики КР использовались критерии Starkstein и соавт. (1993). Для определения взаимосвязи между показателями применялись непараметрические методы.

Результаты. Частота КР составила 9,4% (33 больных, 53% мужчин, средний возраст 67 ± 3 года). КР чаще встречались в больных с депрессиями (15,1% против

3,4%, $p = 0,00013$). КР развивалась у больных с более тяжелым функциональным поражением: балл по шкале Ренкина на 3-м месяце после инсульта 2,9 у больных с КР против 1,4 у больных без КР ($p < 0,001$). Выделено три разновидности КР: с преобладанием тревоги (3 больных), тоскливости и плача (16 пациентов), раздражения и агрессии (14 больных). Первые два типа встречались преимущественно у женщин, третий — у мужчин ($p = 0,46$). Пациенты с тревожными и тоскливыми КР отличались большей склонностью к тревожному и фобическому реагированию в анамнезе, чем больные с гневливыми КР ($p = 0,026$). Не выявлено зависимости типа КР от ведущего аффекта в депрессии.

Выводы: КР представляет собой группу расстройств, ассоциированных с депрессией и тяжестью функционального поражения, гетерогенность которых обусловливается прежде всего конституциональными факторами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Goldstein K. Language and Language disturbances. — New York: Grune and Stratton, 1948. — 374 p.
2. Starkstein S.E. Catastrophic reaction after cerebrovascular lesions: frequency, correlates and validation of a scale / S.E. Starkstein, J.P. Fedoroff T.R. Price et al. // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatr. — 1993. — № 5. — P. 189–194.

Воспалительные маркеры эндогенных депрессий в мониторинге пациентов и оценке качества ремиссий

Сарманова З.В., Андросова Л.В., Субботская Н.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Персонализированный подход в психиатрии предполагает наряду с традиционной психопатологической оценкой использование различных биологических, в том числе иммунологических, маркеров для мониторинга состояния пациентов и оценки качества ремиссии.

Цель настоящего исследования — изучение взаимосвязей между типологическими вариантами депрессивных состояний в рамках эндогенных аффективных заболеваний и рядом иммунологических показателей, а также анализ возможности использования этих показателей для оценки полноты ремиссии.

Материал и методы. Обследовано 42 пациента с эндогенной депрессией (F32.1, F31.3, F33.1) в возрасте 20–55 лет. По результатам психопатологического анализа синдромальной структуры пациенты были разделены на две группы: 1) депрессии с преобладанием тревоги ($n = 22$); 2) депрессии с преобладанием апатии ($n = 20$). Тяжесть депрессии оценивалась также по психометрической шкале Гамильтона (HDRS-21).

В плазме крови пациентов определяли маркеры воспалительных реакций: энзиматическую активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную актив-

ность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ); а также уровень аутоантител (аАТ) к S100B и основному белку миеллина (ОБМ). Комплексная оценка этих показателей может использоваться для объективизации тяжести патологического процесса в мозге (легкая, средняя и тяжелая степень). Пациенты обследовались дважды: до и после курса терапии.

Результаты и обсуждение. В обеих группах пациентов до начала лечения наблюдалось статистически значимое повышение активности ЛЭ и α_1 -ПИ ($p < 0,005$) и увеличение уровня аАТ к S100B по сравнению с контролем ($p < 0,05$). Межгрупповых различий при анализе иммунологических показателей не выявлено. Подтверждена взаимосвязь между комплексной иммунологической оценкой тяжести патологического процесса в мозге и оценкой тяжести депрессии по шкале Гамильтона ($r = 0,3$; $p < 0,05$) в период остроты психопатологической симптоматики (до лечения). В 1-й группе пациентов выявлена также положительная корреляционная связь между уровнем аАТ к S100B и степенью выраженности депрессии ($r = 0,57$, $p < 0,05$).

С помощью критерия соответствия χ^2 была выявлена сопряженность клинических и иммунологических

показателей до лечения ($\chi^2 = 4,2; p = 0,04$), что подтверждает обоснованность использования комплексной иммунологической оценки для мониторинга состояния пациентов и объективной оценки динамики психопатологических расстройств.

В ходе терапии было достигнуто достоверное снижение психометрической оценки тяжести депрессии по шкале Гамильтона в общей группе пациентов ($p < 0,001$), а также достоверное снижение иммунологических показателей по сравнению с 1-й точкой (до лечения), однако значимых клиничко-биологических корреляций выявлено не было. Детальный анализ показал, что в 73% случаев при улучшении клинического состояния при выписке наблюдается также снижение иммунологических показателей и приближение их к «нормальному»

диапазону. У остальных пациентов (27%) при относительной нормализации их клинического состояния иммунологические показатели оставались значительно повышенными по сравнению с контролем. Вероятно, в этих случаях речь может идти лишь о терапевтической ремиссии низкого качества, а не о затухании патологического процесса в мозге. Для подтверждения полученных данных необходим дальнейший клинический и иммунологический мониторинг пациентов.

Выводы. Полученные предварительные данные свидетельствуют о возможности использования иммунологических показателей в динамике терапии эндогенных депрессий с целью мониторинга состояния пациентов и оценки полноты и качества наступившей ремиссии.

К вопросу о выявлении в подростково-юношеском возрасте группы высокого риска манифестации эндогенных психозов (психопатологические и молекулярно-генетические аспекты)

Сергеева О.Е., Каледва В.Г., Голимбет В.Е., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Проблема выявления симптомов так называемой продромальной фазы шизофрении с определением критериев ультравысокого риска развития психоза — одна из актуальных в современной клинической психиатрии (Brewer W. et al., 2005; Olsen K. et al., 2006; Myles-Worsley M. et al., 2007; Correl C., 2010).

Целью настоящего исследования являлось определение ведущих психопатологических и патогенетических особенностей доманифестного этапа у больных с юношескими эндогенными приступообразными психозами (ЮЭПП), анализ его динамики, разработка на основе полученных данных критериев выявления в подростково-юношеском возрасте лиц с высоким риском манифестации психоза.

Материал и методы. Для достижения поставленной цели была сформирована выборка из 120 больных мужского пола (для исключения гендерных отличий) с первой манифестацией ЮЭПП (F20, F25). Применялись психопатологический, психометрический, молекулярно-генетический и статистический методы.

Результаты и их обсуждение. Определена высокая гетерогенность доманифестного этапа у больных ЮЭПП. Было установлено, что ведущие параметры доманифестного этапа в наибольшей степени коррелируют со степенью выраженности личностных аномалий, в связи с чем все больные были разделены на три группы: с акцентуированными личностными чертами (I гр.), с психопатией или расстройством личности (II гр.), с псевдопсихопатией (III гр.) [1]. К I группе относились больные с достаточно гармоничным складом личности, аномалия которых не выходила за верхние границы нормы. На инициальном этапе, выявленном в 76,8% наблюдений, доминирующими были аффективные симптомы (51,2%). Оценка аномалии личности больных II группы основывалась на уровне дезадаптации во всех сферах деятельности больного. Такие больные характеризовались замет-

ной дисгармонией личностного склада, которая наиболее ярко проявлялась во время кризовых возрастных периодов, и испытывали значительные трудности при адаптации к новым условиям окружающей среды. Инициальный этап чаще всего характеризовался преобладанием гебоидных расстройств (42,3%) при значительном удельном весе депрессивного аффекта. В III группе аномалии личности были настолько выражены, что можно было расценить их как латентное (скрытое) течение шизофренического процесса или же шизотипическое расстройство. При молекулярно-генетическом исследовании у больных ЮЭПП генов рецептора серотонина 5-HT_{2A}, переносчика серотонина и мозгового нейротрофического фактора получены данные, подтверждающие клиническую типологию доманифестных состояний и выявляющие важные патогенетические закономерности. Было установлено, что в I группе больных частота генотипа LL полиморфизма 5-HTTLPR гена переносчика серотонина достоверно ниже ($p < 0,05$), чем в группе с псевдопсихопатией. У больных II и III групп выявлена тенденция к высокому сочетанию комбинированных вариантов генотипов LL с аллелем Met (генотипы Met/Met и Met/Val) полиморфизма Val66Met гена мозгового нейротрофического фактора, что характерно для больных шизофренией [2]. Частота генотипа CC полиморфизма T102C рецептора серотонина 5-HT_{2A}, свидетельствующая о неблагоприятном течении эндогенного процесса [2, 3], достоверно выше во II и III группах.

Выводы. В проведенном исследовании установлены параметры, позволяющие в подростково-юношеском возрасте выявить лиц с риском манифестации эндогенных психозов. К критериям высокого риска относятся психопатическая аномалия личности с состояниями декомпенсации при наличии наследственной отягощенности среди родственников

первой степени родства, а также псевдопсихопатическая аномалия личности, что необходимо рассматривать как показание для молекулярно-генетического обследования. К критериям ультравысокого риска относятся параметры высокого риска в сочетании с результатами молекулярно-генетического обследования (наличие генотипа СС полиморфизма Т102С гена рецептора серотонина и комбинации генотипа LL гена переносчика серотонина с генотипом мозгового нейротрофического фактора, содержащим аллель Met), что является показанием для рассмотрения вопроса о назначении превентивной нейролептической терапии в малых дозах.

К вопросу «перемасштабирования» шкалы PANSS

Соколов А.В., Симонов А.Н., Абрамова Л.И., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. В психиатрической практике при выполнении психофармакологических исследований в качестве психометрического инструмента используется шкала PANSS. Многолетнее ее применение выявило несомненные ее достоинства, но и поставило ряд вопросов. Так, при применении классического ранжирования шкалы от 1 до 7, где 1 — отсутствие, а 7 — максимальная выраженность симптомов при полном отсутствии психопатологической симптоматики, суммарный балл ее выраженности составляет 30. Данное обстоятельство привлекло к себе внимание исследователей и привело к тому, что в литературе обсуждается вопрос возможности «перемасштабирования» шкалы PANSS с 1–7 на шкалу от 0 (отсутствие симптомов) до 6 (максимальная выраженность симптомов) баллов [2–4]. Очевидно, что такое ранжирование позволит получить более реальные количественные характеристики клинического ответа при проведении психофармакологических исследований.

Целью данной работы явился сравнительный анализ клинической эффективности психофармакотерапии в двух подгруппах больных шизофренией при использовании шкалы PANSS в ее различных масштабах.

Материал и методы исследования. 46 больных шизофренией женщин (средний возраст — $32,3 \pm 9,94$ года) с приступообразным (1-я подгруппа — 27 больных; шифр в МКБ-10 — F20.01, F20.02) и непрерывным параноидным (2-я подгруппа — 19 больных; шифр в МКБ-10 F20.00) течением заболевания, поступившие в клинику с острым психотическим состоянием, получали в течение 56 дней антипсихотик амисульприд в средней дозе 756,5 мг/сут. Оценка психического состояния проводилась еженедельно с использованием шкалы PANSS. При этом коэффициент редукции среднего суммарного балла (ССБ) PANSS рассчитывали для шкалы с рангом 0–6 и сравнивали с аналогичными результатами для шкалы с рангом 1–7 баллов, полученными в ранее проведенном исследовании [1]. Наряду с этим оценивали медиану кривых выживаемости Kaplan–Meier, которые строили на основе оценки вероятности достижения 20%

ЛИТЕРАТУРА

1. Каледа В.Г., Мезенцева О.Е., Крылова Е.С., Бархатова А.Н. Особенности доманифестного этапа эндогенного психоза с первым приступом в юношеском возрасте // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. — № 5. — Вып. 1. — С. 22–28.
2. Голимбет В.Е., Каледа В.Г., Алфимова М.В. и др. Молекулярно-генетическое исследование манифестирующих в юношеском возрасте эндогенных приступообразных психозов // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2007. — Т. 107. — № 8. — С. 49–54.
3. Williams J., Spurlock G., Mc Guffin P. et al. A meta-analysis and transmission disequilibrium study of association between the dopamine D3 receptor gene and schizophrenia // Mol. Psychiat. — 1998. — Vol. 3 (2). — P. 141–149.

уровня редукции суммарного балла PANSS, также для двух шкал: 1–7 и 0–6.

Результаты и их обсуждение. Анализ полученных данных показал, что динамика коэффициента редукции ССБ PANSS существенно отличается для шкал 1–7 и 0–6 баллов. При этом для шкалы 0–6 наблюдается большая скорость изменения коэффициента редукции, по сравнению со шкалой 1–7. В частности, если для шкалы 1–7 редукция ССБ PANSS на 56-й день составила 39,5% для 1-й подгруппы и 26,5% для 2-й, то для шкалы 0–6 редукция составила 60 и 40% соответственно. Медианы кривых выживаемости также зависели от используемого варианта шкалы. Если при использовании шкалы 1–7 медиана для 1-й подгруппы составила 28 дней, а для 2-й подгруппы — 35 дней, то при использовании шкалы 0–6 медианы оказались равными 21 и 28 дням соответственно. Представленные результаты с математической точки зрения являются вполне ожидаемыми, поскольку и коэффициент редукции, и кривая выживаемости нелинейно зависят от исходных данных.

Выводы. Полученные данные свидетельствуют в пользу того, что вопрос «перемасштабирования» шкалы PANSS может являться предметом для дальнейшего обсуждения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Симонов А.Н., Абрамова Л.И. Использование доверительных интервалов для оценки коэффициента редукции среднего суммарного балла шкалы PANSS // Психиатрия. — 2011. — № 2. — С. 40–45.
2. Leucht S., Kissling W., Davis J. M. The PANSS should be rescaled // Schizophrenia Bulletin. — 2010. — Vol. 36. — № 3. — P. 461–462.
3. Obermeier M., Schennach-Wolff R., Meyer S. et al. Is the PANSS used correctly? A systematic review // BMC Psychiatry. — 2011. — Vol. 11. — P. 113.
4. Yavorsky C., Opler M., Khan A. et al. Rescaling the positive and negative syndrome scale (PANSS): Effects on percent change from baseline // International Congress of Schizophrenia Research, 2013.

Клиническое значение бреда завышенной самооценки в картине эндогенных маниакально-бредовых психозов

Соколов А.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: изучить механизмы формирования бреда завышенной самооценки в структуре маниакально-бредовых психозов и определить их диагностическое и прогностическое значение в клинике эндогенных заболеваний.

Материал и методы исследования. Обследовано 56 больных (все женщины, средний возраст 26,4 года) с диагнозом приступообразной шизофрении. Состояние больных определялось как эндогенное маниакально-бредовое с бредом завышенной самооценки (БЗС) (F30.2 и F31.2 по МКБ-10). Использовались клинико-психопатологический, клинико-катамнестический и психометрический (шкала GAF) методы. Средняя длительность катмнеза — 5,7 лет.

Результаты. Установлено, что идеи завышенной самооценки, конгруэнтные по содержанию маниакальному аффекту, имели разные механизмы бредообразования, определяющие типологию БЗС. У 18 больных БЗС формировался по механизмам интеллектуального бреда воображения как результат патологически усиленной идеаторной деятельности с видоизменением симптомов маниакального состояния до бредового уровня (I тип). У 16 пациентов БЗС формировался по смешанным механизмам бредообразования с усложнением интеллектуального бреда воображения до чувственного бреда восприятия и развитием фантастического бреда величия (II тип). В 22 случаях БЗС развивался по закономерностям параноидного бреда с видоизменением в острую парафрению и формированием мегаломанических бредовых идей могущества с деперсонализацией психического Я (III тип). Обнаружена предпочтительность каждого из типов БЗС к разным формам течения заболевания.

При циркулярной шизофрении в картине маниакально-бредовых состояний наблюдался только I тип БЗС. В динамике заболевания преобладал маниакальный полюс биполярного циркулярного аффекта. В по-

вторных приступах с БЗС наблюдалась психопатологическая картина I типа. Выход из психозов I типа сопровождался развитием психопатоподобных личностных расстройств у 13,3% больных, уровень социально-трудового функционирования снижался незначительно, не более чем на 20 баллов по GAF.

При рекуррентном течении шизофрении у 83,3% больных наблюдался II тип БЗС. В динамике заболевания доминировал депрессивный полюс биполярных аффективных расстройств. В повторных приступах с БЗС имели место единичные психозы I типа. В ремиссиях после маниакально-бредовых состояний со II типом БЗС в 66,7% случаев обнаруживались негативные личностные изменения. Уровень социально-трудового функционирования по GAF у 66,7% больных снижался незначительно (до 20 баллов), но в 33,3% случаев — до 40 баллов.

В рамках шубообразного течения шизофрении III тип БЗС отмечался в 95,5% случаев. Заболевание протекало с преобладанием маниакального полюса биполярного циркулярного аффекта. Повторные психозы с БЗС в динамике заболевания были единичны, в 4,8% случаев формировались по III типу. По миновании психоза с III типом БЗС обнаруживались психопатоподобные расстройства (у 9,5% больных) и негативные изменения (в 19% случаев). Уровень социально-трудового функционирования по GAF у 57,1% снизился на 30–50 баллов.

Выводы. Разработанная типология бреда завышенной самооценки и механизмы формирования бредовых идей в психопатологической структуре эндогенных маниакально-бредовых состояний находятся в тесной взаимосвязи с клиническими особенностями всех этапов заболевания, формой его течения и степенью прогрессивности, определяя персонафицированный подход к диагностике и индивидуальному прогнозу социально-трудовой адаптации больных.

Клинико-динамические особенности шизофрении, протекающей с формированием хронической апатической депрессии

Сорокин С.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Цель исследования: изучение течения шизофрении, в рамках которой возникают хронические апатические депрессии, изучение динамики апатических расстройств в данной нозологической группе, определение факторов прогноза.

Материал и методы. Было обследовано 19 больных приступообразно-прогредиентной шизофренией (F20.0), страдающих апатической депрессией, которая на момент исследования приняла черты хронической (по критериям Т.И. Дикой [1]). Средний возраст больных — 42,7 года, средняя длительность заболевания —

19,2 года, среднее число фаз/приступов — 3. Основными методами исследования являлись клинико-психопатологический и клинико-катамнестический.

Результаты и их обсуждение. Были выявлены следующие особенности динамики шизофрении, протекающей с формированием хронической апатической депрессии: преобладание биполярной формы течения заболевания (94,7%), короткие ремиссии, значительно большая по сравнению с другими формами течения шизофрении прогредиентность, что касалось как усложнения аффективных расстройств, так и темпов

нарастания негативной симптоматики. Атипичный характер течения психической патологии прослеживался уже на доманифестном этапе течения шизофрении (детские страхи с вычурным содержанием, транзиторные психотические эпизоды — в 73,7% наблюдений). Приступное течение аффективных расстройств преобладало над фазным (соотношение 1,7:1), причем наибольшая частота приступов встречалась в ряду апатических депрессий (29 депрессий из 35 были квалифицированы как приступы). Было установлено, что появление апатической депрессии определяет превалирование апатических расстройств во всех последующих приступах (фазах). В динамике отдельного приступа и от приступа к приступу апатические расстройства усложнялись не только количественно (с нарастанием глубины апатии и ее удельного веса в структуре аффективного синдрома), но и качественно (с появлением признаков снижения инициативы и волевого снижения в структуре апатии), при этом депрессия приобретала более атипичный характер. Формирование хронической депрессии в рамках течения шизофрении с наличием психотических эпизодов коррелировало с наличием в анамнезе бредовых расстройств, не конгруэнтных депрессивному аффекту, интерпретативного бреда в рамках сложных депрессий (ипохондрического, неразвернутого параноидного синдрома), грубой диссоциативной истерической симптоматики, висцеральных галлюцинаций. Хроническая апатическая депрессия, как правило, не являлась самостоятельным приступом, а представляла собой этап динамики сложного пролонгированного приступа, ее формирование происходило по типу видоизменения

депрессии иной структуры (чаще тревожной). Психопатологические структуры всех депрессий на этапе исследования относились к типологическим вариантам апатических состояний со снижением инициативы (13 наблюдений) и с волевым снижением (подтип апатоадинамических депрессий — 6 наблюдений), при этом в анамнезе больных встречались депрессии всех трех разновидностей. Атипичный характер депрессий касался также динамического несоответствия между степенью выраженности апатических феноменов и тяжестью депрессий в целом. Так, более сложные по психопатологической картине, многогранные апатические проявления возникали на том этапе, когда депрессии становились менее глубокими, теряли аффективную насыщенность, становились монотонными. Указанные особенности стали вкладом в прогрессирующее социально-трудовое снижение больных (16 наблюдений из 19 — 84,2%), что позволило оценить прогноз в этой группе больных как неблагоприятный.

Выводы. Формирование апатических депрессий со снижением инициативы и апатоадинамических депрессий с превалированием волевого снижения коррелирует не только с хроническим течением аффективной патологии, но и с целым рядом динамических особенностей шизофрении в целом, и определяет неблагоприятный прогноз.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дикая Т.И. Затяжные и хронические эндогенные депрессии (вопросы психопатологии, клиники и нозологической оценки): Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2005. — 24 с.

Информативность количественных параметров ЭЭГ в отношении прогноза эффективности терапии эндогенной депрессии

Сорокин С.А., Гедевани Е.В., Изнак Е.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

В связи с крайне неблагоприятными медицинскими, экономическими, социально-психологическими и демографическими последствиями депрессии оптимизация индивидуализированного лечения этого заболевания является высоко актуальной медико-социальной проблемой и требует комплексных медико-биологических исследований.

Цель работы — поиск возможных предикторов эффективности терапии депрессии, среди которых рассматриваются и количественные параметры ЭЭГ [2].

Материал. Клинико-нейрофизиологическое исследование с соблюдением биомедицинских этических норм проведено у 40 пациентов (23 женщины, 17 мужчин) в возрасте от 20 лет до 51 года (средний возраст $38,8 \pm 9,5$ года) с эндогенным депрессивным состоянием в рамках рекуррентной депрессии (F33.1–2 по МКБ-10) или депрессивной фазы биполярного аффективного расстройства (F31.3–4 по МКБ-10). Все пациенты получали адекватную, синдромально обусловленную психофармакотерапию.

Методы. У всех больных дважды (до начала терапии и на этапе становления ремиссии) определяли количественные клинические показатели состояния (по шкалам HDRS, MADRS, CGI-S и CGI-I) и регистрировали фоновую ЭЭГ (16 каналов по системе 10–20) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Комплекс клинических показателей и значений спектральной мощности ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах статистически анализировали с использованием пакета программ Statistica для Windows, v. 6.0.

Результаты. Выраженное улучшение клинического состояния к концу курсового лечения на этапе становления ремиссии ассоциировалось с ЭЭГ-признаками улучшения функционального состояния головного мозга, в частности активации лобно-передневисочных областей левого полушария и усиления тормозных процессов в височных зонах (в лобно-височных отведениях с правополушарным акцентом). Выявлены достоверные корреляции между значениями спектральной мощности некоторых узких частотных диапазонов фоновой ЭЭГ

и шкалированными клиническими оценками редукции депрессивной симптоматики.

Получены также достоверные корреляции между рядом амплитудно-частотных параметров исходной (до начала терапии) ЭЭГ и количественными клиническими оценками выраженности остаточных симптомов депрессии на этапе становления ремиссии. Несмотря на анализ широкого диапазона частот ЭЭГ (от 2 до 35 Гц), такие корреляции отмечены только для значений спектральной мощности β -1 (13–20 Гц) и β -2 (20–30 Гц) поддиапазонов ЭЭГ. При этом исходно большие значения спектральной мощности β -активности ассоциировались с большей выраженностью остаточных симптомов депрессии на этапе становления ремиссии после курса терапии. Таким образом, эти параметры ЭЭГ обладают прогностическими свойствами в отношении эффективности терапии и качества ремиссии, что согласуется с данными литературы [1].

Выводы. Полученные данные позволяют уточнить фундаментальные представления о мозговых механизмах разных аспектов депрессивных расстройств, а также выявить возможные перспективные нейрофизиологические предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изнак А.Ф. и др. ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии // Физиология человека. — 2013. — Т. 39. — № 4 — С. 49–57.
2. Howland R.H. Electroencephalographic technology for predicting response to anti-depressant medications // J. Psychosoc. Nurs. Ment. Health Serv. — 2006. — Vol. 44. — № 10. — P. 11–14.

Работа поддержана грантом РГНФ № 12-06-00019а.

Особенности отношения к смеху и юмору при депрессии и шизофрении: дефицит и компенсаторные возможности

Стефаненко Е.А., Иванова Е.М., Ениколопов С.Н., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Интерес к исследованию чувства юмора за последнее десятилетие резко возрос. В клинической области в центре внимания оказывается не только изучение связанных с юмором психопатологических проявлений, но и компенсаторных возможностей личности. В связи с этим актуальным становится исследование отношения к юмору и смеху у больных с психическими заболеваниями: страх насмешки (гелотофобия), склонность становиться объектом юмора (гелотофилия) или смеяться над окружающими (катагеластизм), а также адаптивных/дезадаптивных стилей юмора.

Цель исследования. Изучение выраженности гелотофобии, гелотофилии, катагеластизма и стилей юмора у больных шизофренией и аффективными расстройствами в сравнении с психически здоровыми людьми.

Материал и методы. В исследовании приняли участие испытуемые 18–35 лет: 86 пациентов с неврозоподобной шизофренией (F21.3), 61 с параноидной шизофренией (F 20.0), 51 пациент с аффективным расстройством (депрессией) (F32) и 125 психически здоровых людей, вошедших в контрольную группу.

Для оценки стилей юмора использовался опросник Р. Мартина [1], для оценки гелотофобии, гелотофилии и катагеластизма — опросник Р. Проьера и В. Руха PhoPhiKat <30> [2].

Для измерения склонности к переживанию стыда, страха, тревоги, гнева, хорошего настроения и счастья использовалась модификация методики Дембо–Рубинштейн [3].

Результаты и их обсуждение. Результаты показали, что при шизофрении как минимум легкую степень выраженности гелотофобии имеют 22,9% пациентов, а при депрессии — 28% (в контрольной группе 7%). Уровень гелотофобии значительно выше в обеих клинических груп-

пах по сравнению с контрольной, но различия между группами незначимы. Тем не менее были выявлены нозологические особенности гелотофобии. У пациентов с параноидной шизофренией с одним приступом гелотофобия коррелирует с чувством страха, в то время как у больных вялотекущей шизофренией, аналогично здоровым, — с чувством стыда. В отличие от пациентов с вялотекущей шизофренией и аффективными расстройствами, в группе больных параноидной шизофренией гелотофобия значительно снижается в зависимости от количества приступов и длительности заболевания.

В группе больных вялотекущей шизофренией и депрессией гелотофобия коррелирует с катагеластизмом, который может играть защитную роль в отношении страха насмешки окружающих. В группе же пациентов с параноидной шизофренией с одним приступом наблюдается положительная связь между гелотофобией и гелотофилией. Пациенты демонстрируют неуверенность и подозрительность, связанную со страхом насмешки, и в то же время склонны демонстрировать себя с нелепой точки зрения.

Получены межиндивидуальные различия по половому признаку. Высокий уровень катагеластизма и гелотофилии, характерные для мужчин в норме, при шизофрении становятся более распространенными у женщин, что согласуется с данными об инверсии социально-ролевого поведения при шизофрении. Кроме того, в группе пациентов с шизофренией у женщин по сравнению с мужчинами и пациентками с депрессией значительно выше самоподдерживающий стиль юмора. Мужчины с развитием стигматизации более склонны к избеганию конкуренции, в том числе в форме взаимного подшучивания, в то время как для женщин юмор чаще способствует социальной поддержке, поэтому при шизофрении может играть ком-

пенсаторную роль. В группе пациентов с депрессией наблюдаются более выраженные показатели самоуничтожительного стиля юмора, чем в группе здоровых. Это может свидетельствовать о предпочтении в этой группе эмоционально-фокусированных стратегий совладающего поведения.

Выводы

1. При шизофрении и аффективных расстройствах гелотофобия выше, чем у здоровых людей. При этом если в норме выраженные значения гелотофобии связаны с риском социальной дезадаптации, то у больных шизофренией — это скорее показатель большей психической сохранности.
2. Гелотофобия при различных формах шизофрении и депрессивных расстройствах имеет нозологическую специфику и ее выраженность может иметь диагностическую значимость при определении глубины дефекта.
3. При шизофрении отношение к юмору и смеху по-разному меняется у мужчин и женщин: для мужчин более характерны пассивные избегающие, а для

женщин — активные компенсаторно-приспособительные стратегии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Иванова Е.М., Митина О.В., Зайцева А.С., Стефаненко Е.А., Ениколопов С.Н. Русскоязычная адаптация опросника стилей юмора Р. Мартина // Теоретическая и экспериментальная психология. — 2013. — Т. 2, № 6. — С. 71–85.
2. Иванова Е.М., Стефаненко Е.А., Ениколопов С.Н., Прохор П., Рух В. Апробация опросника отношения к юмору и смеху на российской выборке // В кн.: Теоретические и прикладные проблемы медицинской психологии. Научное издание. Сборник материалов Всероссийской юбилейной научно-практической конференции (к 85-летию Ю.Ф. Полякова). — 2013. — С. 59–61.
3. Стефаненко Е.А. Психологические особенности гелотофобии (страха насмешки) при шизофрении и аффективных расстройствах: Автореф. дис. ... канд. психол. наук. — М.: МГУ, 2014. — 24 с.

Исследование выполнено при поддержке РФГФ (проект № 13-06-00024)

Количественные клинические и ЭЭГ показатели прогноза эффективности терапии маниакально-бредовых состояний

Столяров С.А., Олейчик И.В., Изнак А.Ф., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Повышение эффективности терапии эндогенных аффективных расстройств является актуальной медико-социальной проблемой, что обуславливает необходимость клинико-биологических исследований с целью выявления и уточнения разных аспектов патогенеза этих заболеваний, а также прогноза эффективности терапии. Среди возможных предикторов терапевтического ответа рассматриваются и ЭЭГ-показатели [1, 2].

Цель исследования — выявление возможных количественных клинических и ЭЭГ-предикторов эффективности терапии маниакально-бредовых состояний.

Материал. Клинико-нейрофизиологическое исследование 17 пациентов (все женщины 22–46 лет, средний возраст $32,9 \pm 11,4$ года) с маниакально-бредовым состоянием в рамках приступообразной шизофрении (F25.01) проведено с соблюдением норм биомедицинской этики. Все пациенты получали адекватную, синдромально обусловленную психофармакотерапию.

Методы. У всех больных дважды (до начала терапии и на этапе становления ремиссии) определяли клинические показатели состояния (по шкалам PANSS и Янга для мании — YMRS) и регистрировали фоновую ЭЭГ (16 каналов по системе 10–20) в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Комплекс клинических показателей и значений спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ в узких частотных поддиапазонах статистически анализировали с использованием пакета Statistica для Windows, v. 6.0.

Результаты. При выраженном улучшении клинического состояния пациентов на этапе становления ремиссии СпМ медленноволновой γ -, θ -1- и θ -2-активности

в лобно-центрально-теменных областях увеличивалась, а СпМ высокочастотного α -3-ритма в затылочных отведениях и быстрой ЭЭГ-активности (особенно β -1-диапазона) уменьшалась, отражая усиление в этих зонах процессов торможения, нормализующих и организующих интегративную деятельность головного мозга.

Корреляционный анализ клинических и ЭЭГ-показателей выявил, что значения баллов шкалы PANSS до начала терапии достоверно положительно ($p < 0,05–0,01$) коррелировали со значениями баллов шкалы PANSS на этапе становления ремиссии. Значения СпМ большинства узких поддиапазонов ЭЭГ практически во всех ЭЭГ-отведениях, зарегистрированных до начала терапии, достоверно отрицательно ($p < 0,05–0,01$), а СпМ высокочастотных β -1- и β -2-поддиапазонов в лобных зонах — достоверно положительно ($p < 0,05–0,01$) коррелировали со значениями клинических оценок (по шкалам PANSS и YMRS) до начала курса лечения, а также со значениями суммы баллов по шкале YMRS и с величиной улучшения клинических оценок по шкале PANSS на этапе становления ремиссии. Таким образом, в этой группе пациентов, чем тяжелее было исходное психическое состояние и чем более десинхронизированной была исходная ЭЭГ, тем в большей степени сохранялись остаточные симптомы психотических расстройств после курса терапии.

Заключение. Полученные данные подчеркивают роль дефицита процессов торможения в патогенезе маниакально-бредовых состояний, а также возможность прогноза терапевтического ответа таких пациентов по исходным количественным клиническим и ЭЭГ-показателям.

ЛИТЕРАТУРА

1. Изнак А.Ф. и др. Нейробиологические показатели тяжести и прогноза эффективности терапии эндогенных депрессий // Психиатрия. — 2013. — № 2. — С. 15–25.

2. Iosifescu D.V. Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response // Harv. Rev. Psychiatry. — 2011. — Vol. 19. — № 3. — P. 144–154.

Работа поддержана грантом РГНФ
№ 12-06-00019а.

Клинико-иммунологические аспекты эндогенных адинамических депрессий

Субботская Н.В., Гедевани Е.В., Сарманова З.В., Андросова Л.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Рядом исследовательских работ доказана вовлеченность воспалительных и аутоиммунных реакций в патофизиологию эндогенных депрессий. Клинико-иммунологический метод наряду с психопатологическим дает возможность оценить степень тяжести депрессии, компенсаторный потенциал организма в плане выздоровления и качество ремиссии. Как попытка объективизации тяжести патологического процесса в рамках персонализированного подхода предпринят иммунологический мониторинг эндогенных адинамических депрессий.

Материал и методы. Обследовано 17 пациентов с эндогенной адинамической депрессией в возрасте 18–56 лет в связи с актуальным депрессивным состоянием в рамках биполярного аффективного расстройства, F31.3, F31.4 (11 человек, 64,7%), приступообразно-прогредиентной шизофрении, F20.01 (6 человек, 35,3%). По результатам психопатологического анализа пациенты были разделены на две группы: 1-я — адинамические депрессии с типичной психопатологической структурой ($n = 10$); 2-я — адинамические депрессии с явлениями полиморфизма ($n = 7$). Тяжесть депрессии оценивалась клинически и по психометрической шкале Гамильтона (HDRS). Состояние пациентов с диагнозом приступообразно-прогредиентной шизофрении оценивалось дополнительно по шкале PANSS.

Исследовались следующие иммунологические параметры в сыворотке крови: протеолитическая активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ); функциональная активность α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ); уровень аутоантител (аАТ) к нейроантигенам — S-100B и основному белку миелина (ОБМ). Пациенты обследовались дважды: на пике депрессивного состояния (1-я точка) и после курса терапии (2-я точка).

Результаты и обсуждение. В обеих группах пациентов на пике депрессивного состояния (1-я точка) наблюдалось статистически значимое повышение активности ЛЭ и α_1 -ПИ ($p < 0,001$). Межгрупповых различий при анализе иммунологических показателей не выявлено.

При анализе связи между клинической оценкой состояния по шкале PANSS и иммунологическими показателями методом корреляционного анализа у шести пациентов с диагнозом приступообразно-прогредиентной шизофрении было выявлено наличие положительных корреляций между активностью ЛЭ и суммарным баллом по шкале PANSS ($R = 0,75$, $p = 0,0199$); уровнем аАТ к S-100B и суммарным баллом по шкале PANSS ($R = 0,979$, $p = 0,0004$).

Методом корреляционного анализа не выявлена сопряженность иммунологических и клинических показателей (по шкале Гамильтона) на пике адинамической депрессии ($\chi^2 = 0,1$, $p = 0,9$).

В ходе терапии было достигнуто достоверное снижение психометрической оценки тяжести депрессии по шкале Гамильтона в общей группе пациентов, однако достоверного снижения иммунологических показателей по сравнению с 1-й точкой (до лечения) ни в одной группе выявлено не было. Были выявлены отличия иммунологических показателей после лечения (2-я точка) от контрольных значений как в группе адинамических депрессий с типичной психопатологической структурой ($p < 0,001$ для ЛЭ и α_1 -ПИ, $p < 0,01$ для аАТ к S-100B), так и в группе полиморфных адинамических депрессий ($p < 0,001$ для ЛЭ).

Таким образом, на данной выборке пациентов была подтверждена активация как врожденного, так и приобретенного иммунитета на пике эндогенной адинамической депрессии; сопряженность клинических и иммунологических показателей по шкале PANSS и их отсутствие по шкале Гамильтона может дополнительно свидетельствовать о том, что в структуре адинамических депрессий в рамках приступообразно-прогредиентной шизофрении имеет место симптоматика, выходящая за рамки расстройств аффективного регистра; получены предварительные данные, свидетельствующие о возможности использования иммунологических показателей в мониторинге пациентов.

Расстройства личности и сердечно-сосудистые заболевания (на модели артериальной гипертензии и ишемической болезни сердца)

Терновая Е.С., Ардзинба И.Б., ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России, Москва

Цель исследования — изучение взаимодействия различных типов личностных аномалий (расстройства личности (РЛ), соматоперцептивные акцентуации) с сердечно-сосудистыми заболеваниями (ССЗ) с учетом

динамики кардиоваскулярной патологии (на основе рабочей гипотезы о независимости и рядоположенности РЛ и ССЗ в противоположность представлениям о РЛ как о пусковом факторе в развитии ССЗ).

Материалы и методы. В исследование включены пациенты с артериальной гипертензией (АГ) и ишемической болезнью сердца (ИБС), находившиеся на стационарном лечении в клинике кардиологии УКБ № 1 Первого МГМУ им. И.М. Сеченова. Течение ССЗ оценивалось согласно исследовательским критериям. Каждый пациент подвергался психопатологическому, кардиологическому и неврологическому (МРТ головного мозга и пр.) обследованию по стандартным методикам.

Результаты и обсуждение. Выборка составила 100 наблюдений, среди них 51 пациент (24 женщины и 27 мужчин, средний возраст $69,4 \pm 6,5$ года) с ИБС и 49 пациентов (27 женщин и 22 мужчин, средний возраст $62,2 \pm 8,6$ года) с АГ. В группе больных ИБС преобладали (76% набл.) случаи с благоприятным течением, а в группе больных АГ большинство (62% набл.) составляли случаи с неблагоприятным течением. РЛ распределились сходным образом среди пациентов с АГ и ИБС: преобладающие РЛ — гипертимное (26 и 23% соответственно), истерическое (31 и 27% соответственно), шизоидное (31 и 22% соответственно). В результате анализа взаимодействия РЛ и ССЗ выделены психосоматические [1] кардиоперсонифицированные синдромы: I. ССЗ с благоприятным, конгруэнтным соматоперцептивной акцентуации (соматотония/невропатия) РЛ течением; II. ССЗ с неблагоприятным, спровоцированным соматоперцептивным РЛ (соматодисгнозия с отчуждением образа тела) течением; III. ССЗ с неблагоприятным, коморбидным невропатической акцентуации РЛ течением.

I синдром: преодолевающий модус поведения в болезни, направленный на восстановление и сохра-

нение высокого уровня функционирования (оздоровительный режим, соблюдение диеты), рациональная избирательность в отношении кардиотропных препаратов, что не отражается на прогнозе ССЗ и соотносится с благоприятной динамикой соматической патологии.

II синдром: нежелание принятия роли хронического больного, низкая приверженность терапии (прием препаратов лишь при значительном ухудшении, отказ от соблюдения диеты, существенное превышение рекомендованного уровня физических нагрузок), что усугубляет динамику ССЗ (развитие инсульта и хронической болезни почек при АГ, формирование хронической сердечной недостаточности при ИБС).

III синдром: щадящий режим с резким ограничением подвижности, сосуществующий с тревожными опасениями (кардио-, инсульта- и танатофобия) и амплификацией гипертонических/стенокардитических приступов проявлениями соматоформных расстройств; невысокая приверженность терапии с избирательной чувствительностью к препаратам, что обуславливает неблагоприятную динамику ССЗ.

Выводы. РЛ — фактор, оказывающий влияющий на динамику ССЗ, возникновение осложнений и приверженность пациентов терапии на всем протяжении соматической патологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Kellner R. Psychosomatic syndromes, somatization and somatoform disorders // Psychotherapy Psychosomatics. — 1994. — Vol. 61 (1–2). — P. 4–24.

Обзор исследований приверженности лечению

Тюбекина М.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Тема приверженности лечению, проблема медикаментозного комплаенса широко исследуются при многих хронических заболеваниях, в том числе и применительно к пациентам с психическими расстройствами. Особенно актуальной эта тема становится в настоящий момент, когда увеличивается доля амбулаторного лечения таких больных, а значит, им необходимо самостоятельно принимать назначенные препараты.

Анализируя научные работы по этой проблематике, можно выделить несколько направлений исследований.

А. По типу заболевания:

- 1) исследование комплаенса у пациентов с хроническими соматическими заболеваниями (сахарный диабет, туберкулез, сердечнососудистые заболевания);
- 2) исследование комплаенса у пациентов с той или иной формой зависимости [1];
- 3) исследование комплаенса в психиатрической клинике [2].

В этих работах имеются общие закономерности, связанные, по-видимому, с долгосрочным медикамен-

тозным лечением как таковым. К ним можно отнести связь приверженности лечению с частотой и удобством приема препарата, выраженностью побочных эффектов или же со степенью осознания своей болезни и отношения к ней.

В. По предмету исследования. Исследование комплаенса в зависимости от:

- 1) особенностей принимаемых препаратов;
- 2) социально-демографических характеристик пациентов;
- 3) психологических особенностей пациента (характеристик, связанных как с когнитивной, так и с эмоциональной сферой);
- 4) социального окружения пациента и отношений с ним (взаимоотношения с лечащим врачом, поддержка семьи, наличие иных поддерживающих социальных групп).

Можно отметить, что работы, касающиеся психологических и социальных аспектов комплаенса, немногочисленны, и эти проблемы нуждаются в дальнейшем изучении и анализе.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горднова М.Ю. Актуальные вопросы психологии приверженности к лечению у наркологических больных и психологии лечебной среды // Медицинская психология в России. — 2012. — № 5. URL: <http://medpsy.ru>.

2. Лутова Н.Б. Структура комплаенса у больных с эндогенными психическими расстройствами: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2013. — 28 с.

К проблеме лечения психогенных расстройств у детей с гемобластозами

Ходакова Ю.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Исследования психических нарушений при онкологических заболеваниях детей остаются весьма немногочисленными. Анализ литературы показал, что в современных отечественных трудах по детской психонкологии преобладают работы, посвященные изучению психологических и социальных проблем больных детей и их родителей, описываются нейротоксические и неврологические последствия химиолучевой терапии (Пархоменко Л.К., 2007; Подвигин С.Н., Шаповалов Д.Л., 2009; Шалина О.С., 2010). Публикации, посвященные исследованиям собственно психических, и в том числе психогенных, расстройств, возникающих на фоне гемобластозов, редки. Согласно современным исследованиям, совокупность медицинских, психологических и социальных проблем ребенка, страдающего онкогематологическим заболеванием, существенно ухудшает его качество жизни и предопределяет необходимость внедрения реабилитационных программ.

На базе гематологического и поликлинического отделений НИИ ДОГ РОНЦ нами было обследовано 86 человек, из них 44 ребенка мужского (29 человек) и женского (15 человек) пола с началом заболевания в возрасте от 3 до 7 лет и 42 ребенка мужского (28 человек) и женского (14 человек) пола с началом заболевания от 8 до 12 лет. Госпитализация на длительный срок в онкогематологическое отделение нарушала привычный жизненный уклад и приводила к развитию психологически понятных психогенных реакций. Общими клиническими особенностями психогений являлся их полиморфизм, синдромальная незавершенность, незначительная глубина симптоматики. В течение первых 3–7 дней госпитализации происходило клиническое оформление этих состояний, а их продолжительность составляла от нескольких недель до нескольких месяцев. Для коррекции психогенных расстройств у детей с гемобластозами

нами использовались психотерапия, психофармакотерапия и комплексный подход.

Психотерапевтическая коррекция начиналась с момента обследования, проводилась в течение 2–4 месяцев с момента госпитализации. У 20 больных из младшей и 12 больных из старшей подгруппы применялась только психотерапия. Стойкий терапевтический эффект отмечался в 22 случаях из 32 (69%). Психотерапевтическая коррекция, включавшая игровую, рисуночную и рациональную психотерапию, начиналась с момента обследования, продолжалась в течение 2–4 месяцев госпитализации и проводилась психиатрами и психологами НИИ ДОГ РОНЦ. При отсутствии эффекта психотерапии, ухудшении эмоционального состояния, углублении психопатологической симптоматики рассматривался способ коррекции с использованием психофармакотерапии.

Психофармакотерапия психических нарушений проводилась у страдающих гемобластозами 15 детей младшей и 18 детей старшей подгруппы. Стойкое улучшение наблюдалось в 22 из 33 случаев (67%).

Комплексная терапия, включающая психотерапию и применение психотропных препаратов, была проведена у 9 детей младшей и 12 детей старшей подгруппы. В 18 случаях из 21 (86%) отмечалась выраженная положительная динамика.

Таким образом, терапия психогенных нарушений при онкологических заболеваниях крови у детей должна рассматриваться как неотъемлемая часть комплексной помощи этим больным. Для коррекции психогенных расстройств при онкологических заболеваниях использовались различные психотерапевтические методы и подходы, а также широкий арсенал психотропных средств. Эти воздействия вошли в комплекс лечебных мероприятий, помогающих повысить уровень качества жизни детей, больных онкологическими заболеваниями.

Патопсихологическая оценка мыслительной деятельности в структуре когнитивного дефекта при шизофрении у детей и подростков

Хромов А.И., Строгова С.Е., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Когнитивное снижение при шизофрении — ее базовая характеристика, связанная с негативными симптомами. Классические патопсихологические методы диагностики [2] позволяют выявить типичные для шизофрении нарушения мышления. Психометрические подходы (например, тест Векслера) к оценке когни-

тивных функций основаны на стандартизированных показателях. Поиск количественных способов оценки патопсихологических методик делает возможным сопоставление этих подходов.

Цель исследования: анализ эффективности применения количественной оценки патопсихологических ме-

тодик диагностики мыслительной деятельности в структуре когнитивного дефекта при шизофрении у детей и подростков.

Материал и методы. Использовались количественные оценки патопсихологических методик *Конструирование объектов* и *Малая предметная классификация*, основанные на разработках отдела медицинской психологии НЦПЗ РАМН [1].

Параметры оценки. *Конструирование объектов*: 1) коэффициент стандартности (КС); 2) коэффициент целостности (КЦ); 3) коэффициент комбинаторности (КК). *Классификация*: 1) категоризации (обобщения) (ОБ); 2) нарушения операциональной стороны мышления (снижение уровня и искажения процесса обобщения) (ОПЕР); 3) нарушения предметно-содержательной стороны мышления (разноплановость и комплексы) (ПРЕД).

Оценка эффективности применения данных показателей проводилась с помощью канонической корреляции двух множеств параметров из каждой методики. Такой подход позволил оценить меру связи показателей оценки мышления в двух методиках.

Было обследовано 92 испытуемых в возрасте от 5 до 18 лет. В клиническую группу вошли 35 человек (19 мальчиков) в возрасте $11,2 \pm 3,0$ года, госпитализированных в ФГБУ НЦПЗ РАМН с диагнозом «шизофрения» (длительность заболевания свыше 3 лет). Контрольную группу составили 57 учеников московских школ (из них 34 мальчика, $11,4 \pm 3,0$ года), не страдающих психическими расстройствами.

Результаты и их обсуждение. Каноническая корреляция показала значимые результаты только в клинической группе (один значимый канонический корень); в контрольной группе не было найдено значимых связей

между показателями методик. Каноническая корреляционная связь между показателями методик в клинической группе достигает $R = 0,505$ ($\chi^2 = 17,650, p = 0,040$), что соответствует средней силе связи. Факторная нагрузка показателей в *Конструировании объектов* составила $-0,856$ для КС; $-0,609$ для КЦ и $0,201$ для КК, т.е. наибольший вклад в оценку мышления оказывают коэффициенты стандартности и целостности. Для методики *Классификация нагрузки*: $-0,796$ для ОБ; $0,764$ для ПРЕД и $0,256$ для ОПЕР, т.е. наибольший вклад в оценку мышления принадлежит показателям обобщения и нарушений предметно-содержательной стороны мышления.

Выводы. Наличие значимой связи между количественными показателями двух патопсихологических методик у больных с когнитивным дефектом свидетельствует в пользу эффективности использования этих показателей в диагностике уровня развития мыслительной деятельности. Такая оценка дополняет классические качественные способы оценки мышления и обладает достаточной чувствительностью в работе с выраженным когнитивным дефицитом (дефектом). Ограничением данного исследования является небольшой объем выборки и неполное соблюдение требований нормальности распределения переменных.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зверева Н.В., Коваль-Зайцев А.А., Хромов А.И. Патопсихологические методики оценки когнитивного развития детей и подростков при эндогенной психической патологии (зрительное восприятие и мышление): Методические рекомендации. — М., 2014 (в печати).
2. Рубинштейн С.Я. Экспериментальные методики патопсихологии. — М., 2006. — 220 с.

Нарушения произвольной регуляции познавательной деятельности при юношеской приступообразной шизофрении

Шендяпина М.В., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Уже не вызывает сомнения значительная роль нарушения когнитивных функций при шизофрении. При этом часто при сохранности интеллекта как совокупности изолированных способностей у больных шизофренией отмечается дефицит интерпсихической деятельности, интегрирующей и регулирующей интеллектуальные функции (Зейгарник Б.В., 1986). Анализ особенностей произвольной регуляции познавательной деятельности при шизофрении и стал **целью настоящего исследования.**

Материалы и методы. Группа больных юношеской приступообразной шизофренией включала 13 человек (17–25 лет), госпитализированных в клинику ФГБУ «Научный центр психического здоровья» РАМН. Длительность заболевания составляла не более 5 лет с момента появления инициальных симптомов. Обследование проводили на этапе становления ремиссии. Контрольную группу составили 13 подобранных по возрасту и полу психически здоровых испытуемых без наследственного отягощения психическими заболеваниями.

В психологическом обследовании использовались следующие методики оценки регуляторных функций: словесно-цветовой интерференционный тест (D-KEFS Color-Word Interference Test), тест на вербальную беглость (D-KEFS Verbal Fluency Test), тест на образную беглость (D-KEFS Design Fluency Test), тест слежения (D-KEFS Trail-Making Test) (апробация данных методик проводится при поддержке РФФИ: грант № 11-06-00089а «Нарушения произвольной регуляции деятельности при психических расстройствах»).

Результаты. Были выявлены статистически значимые ($p < 0,05$) межгрупповые различия по таким показателям, как субтесты 1 и 3 (пробы на название цветов и отторгивание) в тесте словесно-цветовой интерференции, а также по интегративной шкале в тесте на образную беглость.

Обсуждение результатов. Выявленные различия в психологических показателях свидетельствуют о наличии ряда специфических нарушений у больных ши-

зофрений. Так, в ходе текущего исследования было показано, что у группы пациентов по сравнению с нормой были существенно снижены функции базового зрительного внимания, оттормаживания, а также моторная скорость, визуально-перцептивные и конструктивные способности. Однако по ряду других шкал, таких как «вербальная беглость», «тест слежения», «чтение слов», «переключение внимания», статистически значимых различий выявлено не было. В более ранних исследованиях (Hutton S.B. et al., 1998) было показано, что нарушения по этим функциям чаще встречаются у пациентов на хронической стадии заболевания шизофренией. Таким образом, можно предположить, что дефицит регуляторных функций прогрессирует с течением заболевания.

Выводы. Проведенное исследование подтвердило выраженные нарушения регуляторных функций, в первую очередь таких, как функции базового зрительного внимания, оттормаживания, моторной скорости, визуально-перцептивных и конструктивных способностей, у больных юношеской приступообразной шизофренией, сохраняющиеся даже на этапе становления ремиссии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Зейгарник Б.В. Патопсихология. — М., 1986. — Т. 7. — 186 с.
2. Hutton S.B. et al. Executive function in first-episode schizophrenia // Psychological medicine. — 1998. — Vol. 28. — № 2. — P. 463–473.

Исследование было частично поддержано грантом РФФИ 12-06-00284а.

Разработка новых методов определения метаболитов триптофана для клинической практики

Шилов Ю.Е., Баймеева Н.В., Безруков М.В., Ключник Т.П., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Введение. Метаболиты триптофана играют важную роль в патогенезе эндогенных психических заболеваний [1, 2]. Так, например, гипофункция серотониновой системы мозга, а также повышенное образование кинуренина и его нейротоксических метаболитов относятся к ключевым патогенетическим факторам депрессии. В ряде работ была показана высокая диагностическая и прогностическая значимость измерения уровня серотонина (СЕР) в тромбоцитах крови и кинуренина (КИН) в плазме крови при психических заболеваниях, однако описанные в литературе методы их определения имеют некоторые методические ограничения, не позволяющие использовать их в широкой клинической практике.

Цель работы состояла в разработке и апробации новых методов количественного определения тромбоцитарного серотонина (ТС) и КИН в плазме крови, пригодных для применения в клинической практике.

Материалы и методы. Метод определения ТС включал получение плазмы крови, обогащенной тромбоцитами (ПОТ), осаждение тромбоцитов центрифугированием, экстракцию СЕР из тромбоцитов путем замораживания/оттаивания водной суспензии тромбоцитов, осаждение разрушенных тромбоцитов центрифугированием и анализ содержания серотонина в супернатанте с помощью высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с флуориметрической детекцией. Для подсчета тромбоцитов в ПОТ использовали гематологический анализатор. Уровень ТС выражали в нмоль серотонина на миллиард тромбоцитов. Метод определения КИН в плазме крови включал получение плазмы крови, осаждение белков плазмы крови с последующим центрифугированием и определением концентрации КИН в супернатанте с помощью ВЭЖХ с масс-спектрометрической (МС) детекцией.

Результаты и обсуждение. При разработке метода определения ТС был произведен подбор условий хро-

матографии (состав элюирующих буферов и скорость элюирования), обеспечивающих выделение отдельного пика серотонина, не пересекающегося с пиками примесей, что обеспечивает максимальную точность определения концентрации серотонина. Кроме того, была произведена оптимизация условий пробоподготовки, которая позволила повысить выход СЕР при экстракции и обеспечить его химическую сохранность. Предел количественного определения СЕР составил 0,2 нг/мл. Апробация метода проведена на образцах крови, полученных от пациентов с депрессивными расстройствами до начала лечения, а также от здоровых добровольцев. Среднее содержание ТС у пациентов ($n = 10$) составило $1,50 \pm 0,82$ нмоль/ 10^9 тромбоцитов, а в группе здоровых добровольцев ($n = 10$) — $3,84 \pm 1,04$ нмоль/ 10^9 тромбоцитов; $t = 4,63$; $p = 0,0006$; что означает высокодостоверную разницу между группами, оцененную по Т-тесту для независимых переменных.

При разработке метода определения КИН в плазме крови был произведен подбор условий хроматографии (состав подвижной фазы, скорость элюирования, температура) для достижения максимального отклика КИН и оптимизация условий пробоподготовки. Также были оптимизированы условия МС-детекции, позволяющие определять концентрацию КИН с высокой чувствительностью и специфичностью. Предел определения КИН в плазме крови составил 0,1 мкмоль/л. Апробация метода проведена на 10 образцах крови, полученных от пациентов с депрессивными расстройствами до начала лечения. Средняя концентрация КИН в плазме пациентов составила $1,63 \pm 0,54$ мкмоль/л, что хорошо соотносится с литературными данными.

Выводы. Разработан новый метод количественного определения серотонина в тромбоцитах крови человека с использованием ВЭЖХ с флуориметрической детекцией, пригодный для использования в клинической практике.

Выявлено достоверное различие между уровнем тромбоцитарного серотонина у здоровых добровольцев и больных эндогенными депрессиями до начала лечения.

Разработан метод количественного определения кинуренина в плазме крови с помощью ВЭЖХ с МС-детекцией, пригодный для использования в клинической практике.

Метод количественного определения кинуренина в плазме крови апробирован на группе пациентов с эндогенными депрессивными расстройствами.

ЛИТЕРАТУРА

1. Шилов Ю.Е., Безруков М.В. Кинуренины в патогенезе эндогенных психических заболеваний // Вестник Российской академии медицинских наук. — 2013. — № 1. — С. 35–41.
2. Maes M., Leonard B.E., Myint A.M. et al. The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2,3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. — 2011. — Vol. 35 (3). — P. 702–721.

К вопросу о риске суицидального поведения при юношеском эндогенном приступообразном психозе

Щелокова О.А., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Актуальность. Психические заболевания являются одной из основных причин суицидального поведения. Риск суицида в случае психического заболевания в 8 раз выше, чем в популяции в целом. По разным данным от 5 до 13% больных эндогенными психозами умирают от суицида. При этом, по мнению многих авторов, наибольший вклад в структуру суицидальной смертности вносят суициды, ассоциированные с первым приступом болезни и постпсихотическим периодом после него [1]. Юношеский возраст накладывает существенный отпечаток на клинику психических заболеваний, в том числе и на суицидальное поведение [2].

Целью настоящего исследования являлось выявление риска суицидального поведения на разных этапах приступов юношеского эндогенного приступообразного психоза (ЮЭПП).

Материал и методы. В исследование было включено 23 больных юношеского возраста (16–25 лет) мужского пола с первым приступом ЮЭПП (F20, F25) и высоким уровнем суицидальности (персистирующие суицидальные тенденции с активным желанием умереть и разработкой плана суицидальной попытки, совершение суицидальной попытки непосредственно перед госпитализацией и в течение стационарирования, баллы по модифицированной шкале суицидальных мыслей ISST > 13). Все обследованные больные находились на лечении в клинике НЦПЗ РАМН в период с 2009 по 2013 г. Проводилась оценка состояния по шкалам PANSS, HDRS, BHS (Beck Hopelessness Scale), а так же ISST [3] в динамике: на момент поступления, на 2-й и 4-й неделе терапии, а так же спустя 4 недели после выписки. Также учитывались данные о предпринятых суицидальных попытках и активном суицидальном поведении, полученные в ходе клинического интервью.

Результаты и обсуждение. В процессе проведенного исследования было установлено, что в 21,7% случаях суицидальное поведение (суицидальные попытки; планирование суицида, приобретение и накопление средств суицида) отмечалось на протяжении продромального периода развития ЮЭПП. В семи наблюдениях (30,4%) суицидальная попытка имела место в острой фазе ЮЭПП

и явилась непосредственной причиной стационарирования. В 34,7% случаев повторное усиление суицидальных тенденций в период становления ремиссии (перед выпиской из стационара) послужило основанием для продления срока госпитализации. В 8% случаев актуализация суицидальных намерений в течение недели после выписки из стационара послужила поводом возврата к стационарному лечению. В период стационарного лечения суицидальная попытка была зарегистрирована в 4% случаев в острой фазе психоза. Во всех случаях выраженная суицидальная идеация сопровождалась депрессивной симптоматикой как на продромальном этапе, так и в ходе острой фазы психоза, а также на постпсихотическом этапе. Степень выраженности суицидальной идеации положительно коррелировала с баллами по шкалам PANSS и HDRS. Можно предположить, что суицидальное поведение, связанное с течением психоза, ассоциировано прежде всего с динамикой интрапсихотической депрессивной симптоматики. Предположительно два разных типа депрессивных симптомов, как ассоциированных с психотической симптоматикой по типу «бредового аффекта», так и в рамках постпсихотической депрессии, одинаково опасны в плане развития суицидального поведения. Небольшой размер исследуемой выборки не позволил обнаружить статистически достоверную разницу в степени выраженности суицидального риска в течение развития психотического приступа, однако отмечалась тенденция к выделению двух пиков суицидальности: этап перехода продромальной в острую фазу психотического приступа и постпсихотический период. Ориентировочно было выделено три типа динамики суицидального поведения. При первом типе максимальная выраженность суицидальных явлений имеет место на высоте психоза, стационарирование нередко следует после предпринятой суицидальной попытки, при этом стойкие суицидальные тенденции наблюдаются в рамках персистирующей психопатологической симптоматики, редуцируется с постепенным угасанием последней, с формированием в ремиссии формальной критики как к суицидальным расстройствам, так и к содержанию психотических переживаний

в целом и легко актуализируется при повторном приходе ЮЭПП. При втором типе суицидальные тенденции неустойчивые, преимущественно ситуационно-обусловленные, связаны с внешними факторами, суицидальные действия при этом являются малопредсказуемыми и могут реализоваться на всех этапах ЮЭПП с некоторой тенденцией к актуализации суицидальных тенденций в период становления ремиссии, перед выпиской, чаще всего в связи с межличностными конфликтными ситуациями. При третьем типе пик суицидальных расстройств приходится, как и при первом типе, на начало острой фазы ЮЭПП, так же, как и при первом типе, суицидальная попытка нередко становится непосредственным поводом к стационарированию, однако затем суицидальные тенденции динамично ослабевают по мере редукции психотической симптоматики, однако они могут вновь актуализироваться на фоне развития постпсихотического депрессивного состояния.

Выводы. Прогнозирование и оценка суицидального риска при ЮЭПП остается сложной задачей. Юношеский возраст, период манифестации заболевания привносят дополнительные трудности, высокий риск неблагоприятных исходов делает необходимым продолжение исследований в этой области.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Hawton K. et al.* Schizophrenia and suicide: systematic review of risk factors // *Br. J. Psychiat.* — 2005. — № 187. — С. 9–20.
2. *Олейчик И.В., Конейко Г.И., Баранов П.А.* Особенности суицидального поведения при различных типах юношеских эндогенных депрессий // *Клиника и терапия психических расстройств.* — 2013. — № 1. — С. 5–11.
3. *Preston E., Hansen L.* A systematic review of suicide rating scales in schizophrenia // *Crisis.* — 2005. — Vol. 26 (4). — С. 170–180.

Особенности формирования фабулы депрессивного бреда в зависимости от действительности событий в его содержании

Юматова П.Е., Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Депрессивные бредовые идеи достаточно хорошо изучены в отношении основной или стержневой идеи бреда — заниженной самооценки, самоуничужения, самообвинения, виновности. Клинический опыт показывает психопатологическое разнообразие депрессивного бреда. Особую значимость имеет представление о реальности или вымышленности событий, включенных в фабулу депрессивного бреда. Предполагается, что эти особенности депрессивного бреда связаны с механизмами его формирования, включая бредообразование по типу бреда воображения (интеллектуального, наглядно-образного, эмоционального), несистематизированного интерпретативного бреда.

Цель исследования: изучить феномен депрессивного бреда в аспекте реальности или вымышленности событий, составляющих фабулу депрессивных переживаний, в сопоставлении с типом бредообразования.

Материал и методы исследования. В материал исследования включено 94 больных (все женщины, средний возраст 32,6 года). Основным критерий включения — наличие признаков эндогенной бредовой депрессии с различным содержанием галлюцинозного депрессивного бреда. У 53 больных диагностирован аффективный психоз (МДП) в рамках рубрик F31.5 и F33.3 по МКБ-10. В 41 случае установлен диагноз приступообразной шизофрении — F20.4 по МКБ-10. Методы исследования — клинико-психопатологический, клинико-анамнестический.

Результаты и обсуждение. В группе в целом формирование депрессивных бредовых идей у 46 больных происходило по типу интеллектуального бреда воображения, у 20 человек — по типу наглядно-образного бреда воображения, у 9 пациенток — по механизмам несистематизированного интерпретативного бреда, а в 19 случаях имели место смешанные механизмы бредообразования.

Установлено соответствующее механизмам бредообразования депрессивных идей различное психопатологическое содержание таких постоянных для эндогенной депрессии признаков, как типологическая характеристика депрессии, депрессивная гипермнезия, депрессивная деперсонализация и суицидальное поведение. Показано, что при формировании депрессивных идей по типу интеллектуального бреда воображения депрессивная гипермнезия касалась реальных событий прошлого с их бредовой оценкой; депрессивная деперсонализация имела небредовой характер; суицидальные тенденции ограничивались только суицидальными мыслями, депрессивное расстройство настроения представлено апатоадинамическим или тоскливо-заторможенным типом. При бредообразовании по типу наглядно-образного бреда воображения тематика бредовых идей исходила из симптомов нарушения чувственного восприятия больным вымышленных фактов с большим участием визуального компонента в воображении пациентов, преобладал тоскливо-тревожный тип депрессии; депрессивная деперсонализация и депрессивная гипермнезия были нехарактерны; имели место постоянные суицидальные мысли и поведение, обусловленные содержанием депрессивных идей. Депрессивная гипермнезия с гиперболизированной значимостью и бредовой интерпретацией прошлых реальных событий обнаруживалась при несистематизированных интерпретативных механизмах депрессивного бреда, признаки депрессивной деперсонализации сопровождалась их бредовой интерпретацией, имели место суицидальные мысли и планирование без суицидальных поступков, характерным был тоскливо-заторможенный тип депрессии. В случаях со смешанным бредообразованием симптомы депрессивной деперсонализации с самого начала приобретали характер ретроспективной бредовой трак-

товки присущих больным личностных особенностей, депрессивная гипермнезия характеризовалась бредовой оценкой прошлых событий, было характерно наличие суицидальных мыслей и поведения, видоизменение тоскливо-заторможенной депрессии в тоскливо-тревожное депрессивное состояние.

Выводы. Клинико-психопатологические и клинико-типологические характеристики депрессивных

проявлений эндогенной бредовой депрессии находятся в тесной взаимосвязи с механизмами бредообразования депрессивных идей и отражают условия формирования фабулы бреда при каждом из их типов. Психопатологические особенности депрессивных расстройств имеют не только диагностическое значение, но и отражают прогноз динамики бредовых депрессий.

Геномная психиатрия: идентификация патогенетических механизмов психических заболеваний с помощью молекулярно-цитогенетических исследований клеток головного мозга, полногеномного сканирования и биоинформатики

Юров И.Ю.^{1,2,3}, Ворсанова С.Г.^{1,2,4}, Юров Ю.Б.^{1,2,4}

¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

² Научно-исследовательский клинический институт педиатрии РНИМУ им. Н.И. Пирогова Минздрава России, Москва

³ Кафедра медицинской генетики Российской медицинской академии постдипломного образования, Москва

⁴ Московский городской психолого-педагогический университет, Москва

Цель исследования. Основываясь на данных оригинальных исследований, демонстрирующих ассоциации между психическими болезнями и геномной нестабильностью в клетках головного мозга [1–3], предложить возможное направление развития геномной психиатрии, позволяющей идентифицировать генетические механизмы психопатологии.

Материалы и методы. Был проведен сравнительный анализ результатов молекулярно-цитогенетических исследований более 5 миллионов клеток постмортального головного мозга при психических заболеваниях (психиатрия и аутизм) [1–3] и данных по полногеномному сканированию и биоинформатической оценке вариаций генома у 112 индивидуумов с соответствующими болезнями мозга в клетках, доступных для прижизненных генетических исследований.

Результаты и их обсуждение. Обнаружено, что характер геномной нестабильности, выявленной в клетках головного мозга при психических болезнях, указывает на то, что данные формы нарушения психики, скорее всего, являются результатом изменения регуляции клеточного цикла, репарации/репликации ДНК и запрограммированной клеточной гибели в клетках мозга и их предшественниках. Полногеномное сканирование и биоинформатическая оценка геномной патологии показала, что при психических заболеваниях (в ≈30% случаев) наиболее частыми являются вариации числа копий последовательностей ДНК, затрагивающие 46 генов-кандидатов с повышенной экспрессией в эмбриональном и постнатальном мозге, которые кодируют белки-регуляторы митотического деления клетки, клеточного цикла, репарации и репликации ДНК, сохранности стабильности генома и апоптоза. Полученные данные свидетельствуют о том, что сочетанные нарушения сохранности гено-

ма, регуляции клеточного цикла и апоптоза в клетках головного мозга — один из наиболее вероятных молекулярных и клеточных механизмов психических болезней.

Выводы. Суммируя данные анализа патогенетических механизмов психических заболеваний с помощью молекулярно-цитогенетических исследований, полногеномного сканирования и биоинформатики, был сделан вывод о том, что в рамках парадигмы геномной психиатрии особое значение имеет совместное использование вышеуказанных подходов, которые позволяют не только определить генетических причин болезней мозга, но и идентификацию факторов окружающей среды, инициирующих геномную нестабильность в клетках головного мозга. Последнее, по-видимому, может служить одной из основ успешной профилактики психических заболеваний.

Исследование выполнено за счет гранта Российского научного фонда (проект № 14-15-00411).

ЛИТЕРАТУРА

1. Iourov I.Y., Vorsanova S.G., Yurov Y.B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions // *Cytogenet. Genome Res.* — 2013. — Vol. 139 (3). — P. 181–188.
2. Vorsanova S.G., Voinova V.Y., Yurov I.Y. et al. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of the mothers of children with autism: a search for familial genetic markers for autistic disorders // *Neurosci. Behav. Physiol.* — 2010. — Vol. 40 (7). — P. 745–756.
3. Yurov Y.B., Iourov I.Y., Vorsanova S.G. et al. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // *Schizophr. Res.* — 2008. — Vol. 98 (1–3). — P. 139–147.

Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии

Сюняков Т.С.

НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН, Москва



73

Данный обзор подготовлен по материалам конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (октябрь 2013 г., Барселона) участниками образовательной программы ВПА «Восточно-европейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» специально для психиатрических журналов зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy — «EEE WPA-Servier Academy»). Приведен обзор генетических и фармакогенетических исследований биполярного аффективного расстройства. Обсуждается связь особенностей генотипа с суицидальным поведением при биполярном аффективном расстройстве и эффективностью купирующей и поддерживающей терапии заболевания.

Ключевые слова: конгресс ECNP 2013; биполярное аффективное расстройство; суицид; генетика; фармакогенетика; фармакокинетика; антидепрессанты; нормотимики; селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС); литий.

This publication is the part of the series of overviews on proceedings of the 26th Congress of European College of Neuropsychopharmacology (October 5–9 2013, Barcelona, Spain). The overview of genetic and pharmacogenetic studies on bipolar affective disorder is provided. Links between genotype and suicidal behavior and efficacy of acute and maintenance treatment of bipolar disorder are discussed.

Keywords: 2013 ECNP Congress; bipolar affective disorder; suicide; genetics; pharmacogenetics; pharmacokinetics; antidepressants; mood stabilizers; SSRI; lithium.

Генетические исследования в психиатрии имеют первоочередное значение. Являясь неотъемлемой частью трансляционного процесса, т.е. переноса результатов фундаментальных исследований в область практического применения, они позволяют изучить этиопатогенетические основы болезненных состояний, сформировать эндофенотипы — связку между фенотипическими проявлениями и лежащими у их истоков разнообразными механизмами — и направлены на понимание сути расстройства и выявление терапевтических мишеней, особенно при явлениях терапевтической рефрактерности.

Вопросы психогенетики были широко освещены на 26-м конгрессе Европейской коллегии нейропсихофармакологии в Барселоне, проходившем 5–9 октября 2013 г. Здесь нашли отражение, в частности, проблемы фармако-, иммуногенетики, эпигенетики психических расстройств и прежде всего биполярного расстройства и нейродегенеративных заболеваний. Такое распределение тем удачно дополняет круг вопросов, рассматривавшихся весной 2013 г. на другом крупном мероприятии — конгрессе Европейской психиатрической ассоциации, проводившемся во французской Ницце, где с данных позиций обозревались униполярные аффективные и тревожные расстройства. Данный обзор материалов конгресса сосредоточен на биполярном аффективном расстройстве (БАР), оставляя в стороне его иммуногенетические аспекты, которые заслуживают отдельного рассмотрения. Причины, по которым биполярное расстройство является предметом столь

интенсивных исследований в области генетики и фармакогенетики, заключаются не только в том, что это тяжелое хроническое заболевание с серьезными последствиями, высоким риском суицидального поведения (23,4% в течение жизни), превосходящим таковой при тяжелых формах депрессивных нарушений (относительный риск 28 в сравнении с 21 [1]), с высокой распространенностью в общей популяции, достигающей порядка 0,5–1,5% [2], при недостаточном выявлении и трудностях терапии, но также важно, что исследования демонстрируют, что оно относится к наиболее жестко генетически детерминированным психическим заболеваниям. Так, риск возникновения болезни среди родственников первой степени родства составляет около 10–15%, а генетическая конкордантность в близнецовых исследованиях достигает 70% [3]. Наследуются также отдельные аспекты состояния, прежде всего это касается суицидального поведения, в формировании которого генетические факторы играют не меньшую роль, чем клинические или средовые (наследуемость суицидального поведения достигает 43% [4–6]).

Однако, понимание генетических и молекулярно-биологических этиопатогенетических факторов до последнего времени едва ли выходило за рамки осознания их комплексности, многогранности и обусловленности множественными взаимодействиями как друг с другом, так и со средовыми и эпигенетическими влияниями, указывая на актуальность их изучения. В этой связи не удивительно, что на конгрессе генетической стороне биполярного расстройства была посвящена отдельная

сессия, проводившаяся под председательством Иштвана Биттера (Istvan Bitter) из Венгрии и Андреаса Райфа (Andreas Reif) из Германии. Здесь были представлены четыре доклада: Лейфа Бертилссона (Leif Bertilsson, Каролинский институт, Швеция) — «Фармакогенетика антидепрессантов, антиконвульсантов и антипсихотиков», Ксени Гонда (Xenia Gonda, Венгрия) — «Молекулярно-генетические аспекты действия серотонинергических препаратов при биполярном расстройстве», Алессандро Серретти (Alessandro Serretti, Италия) — «Фармакогенетика эффективности и побочных эффектов терапии биполярного расстройства», Антони Бенабарре (Antoni Benabarre, Испания) — «Генетика суицидального поведения при биполярном расстройстве: новые данные», — т.е. все они были посвящены вопросам фармакогенетики, науки, задачами которой на фундаментальном уровне является восполнение в рамках трансляционного процесса пробелов в знаниях об этиопатогенезе психических расстройств и определение новых мишеней действия и направлений в создании инновационных лекарственных средств, а на прикладном — персонализированный прогноз терапевтического ответа. При этом в свете замечания проф. Л. Бертилссона о том, что действие препарата выстраивается из континуума событий в ряду, начиная с его всасывания и метаболизма под действием ферментов, и до воздействия на рецепторы и прочие фармакологические мишени, с присоединением каскадов дальнейших событий в виде воздействия на нейромедиаторные функции и системы вторичных внутриклеточных мессенджеров и эпигенетических модификаций, вырисовывается отчетливое разделение сообщений на «фармакогенетику фармакокинетики» и «фармакогенетику фармакодинамики».

Фармакогенетическим аспектам фармакокинетики психотропных препаратов было посвящено сообщение профессора Каролинского института (Швеция) Лейфа Бертилссона. В самом начале своего выступления он обратился к данным 30-летней давности, согласно которым при изучении антигипертензивного средства дебрисохина и его гидроксиметаболита было получено распределение индивидов по соотношению их концентраций, представленное на рис. 1. Оказалось, что в популяции шведов данное соотношение колеблется в диапазоне от сотых долей до нескольких сотен, что свидетельствует о колоссальной изменчивости интенсивности метаболизма препарата, варьирующей в десятки тысяч раз между крайне низкими (справа на рисунке) и ультравысокими (слева) значениями.

Следует отметить, что дебрисохин является маркерным веществом, указывающим на активность фермента CYP2D6 системы цитохромов печени (имеющего большое значение для метаболизма психотропных препаратов, используемых в том числе для терапии БАП). По данным докладчика, доля лиц с низкой интенсивностью метаболизма CYP2D6 (т.е., забегая вперед, с гомозиготным состоянием по мутантному варианту гена CYP2D6) среди населения Швеции достаточно велика и составляет около 7%. И это означает, что у значительной части людей в случае проведения психотропной терапии циркулирующие

уровни широкого круга антидепрессантов и антипсихотиков, метаболизирующихся данным ферментом, будут повышены. Следует также учитывать, что некоторые препараты являются ингибиторами (угнетают активность) либо индукторами (повышают активность) данного фермента. Таким образом, при одновременном применении двух препаратов, хотя бы один из которых является ингибитором фермента, показатели концентрации препаратов в крови этих больных окажутся еще больше. Вариабельность активности CYP2D6 детерминирована генетически и связана с несколькими функциональными полиморфизмами соответствующего гена, частота встречаемости которых среди представителей европеоидной, монголоидной и негроидной рас различается. И если среди шведов носители немутантных типов гена составляют 70% населения, то, например, в Зимбабве и Китае их доля снижается до 54 и 43%. Соответственно, в последних двух странах повышается доля лиц, наследовавших функционально ограниченные мутантные варианты гена (табл. 1).

Особый интерес представляют ограниченные группы населения, соответствующие крайне левым областям гистограммы, представленной на рис. 1. В отличие от точечного однонуклеотидного полиморфизма они отражают полиморфизм фермента другого типа — вариабельность числа копий гена (*copy number variance*), а у единственного пациента, отражающего крайне левый столбик диаграммы, было обнаружено 13 копий гена, обладающих неизменной активностью. При этом число вариантов гена в геноме обратно пропорционально плазменным концентрациям субстрата фермента (рис. 2) [7]. Учет указанных вариантов представляется крайне важным с практической точки зрения, ведь у медленных метаболизаторов эффективными окажутся крайне низкие дозы антидепрессанта нортриптилина (10–20 мг), а у быстрых — за пределами верхней границы рекомендованных доз (вплоть до 500–600 мг), при нормальном диапазоне суточных доз в 100–150 мг. По данным исследования С. Kawanishi и соавт. (2004) [8], среди больных с рефрактерными депрессиями доля больных с быстрым метаболизмом в связи с дублированием гена CYP2D6 достигает 10%, и точно такая же доля быстрых метаболизаторов среди больных депрессией с завершенными суицидальными попытками [9]. Кроме того, активность данного метаболического пути коррелирует с выраженностью психастенических личностных черт, являющихся одним из факторов предрасположенности к депрессиям [10].

Однако CYP2D6 — лишь один из целого ряда ферментов системы цитохрома, обладающих генетически детерминированным полиморфизмом. В частности, 3% белого населения Европы являются носителями функционально более низкого по активности фермента CYP3C19, метаболизирующего циталограм, диазепам, трициклические антидепрессанты, а его ингибитором является флувоксамин. Эталонным препаратом для оценки его активности служит омепразол. Среди жителей Японии большинство — носители мутантной аллели со сниженной активностью, и это сказывается

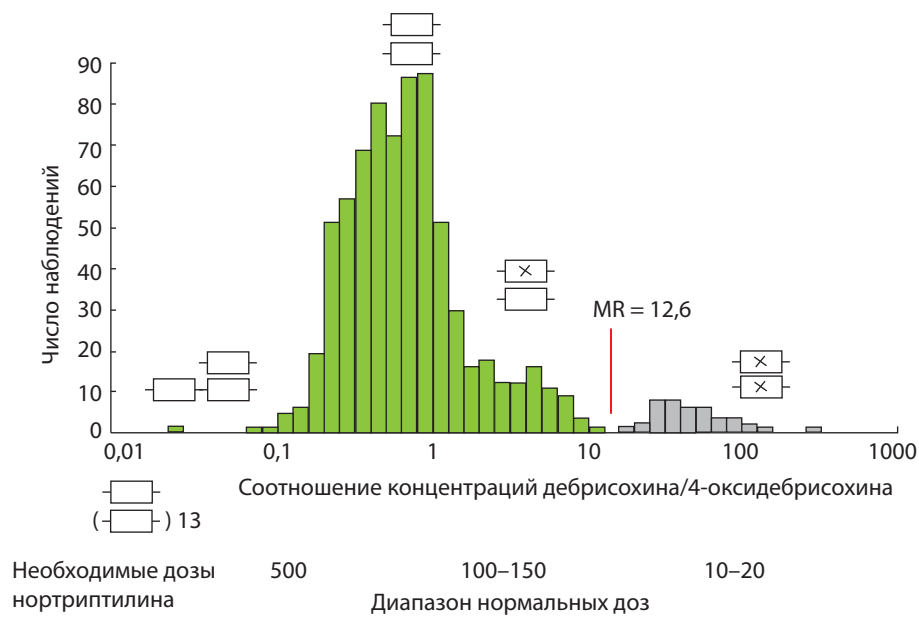


Рис. 1. Соотношение концентраций дебрисохина и его метаболита 4-оксидебрисохина в плазме крови, свидетельствующее об активности фермента CYP2D6

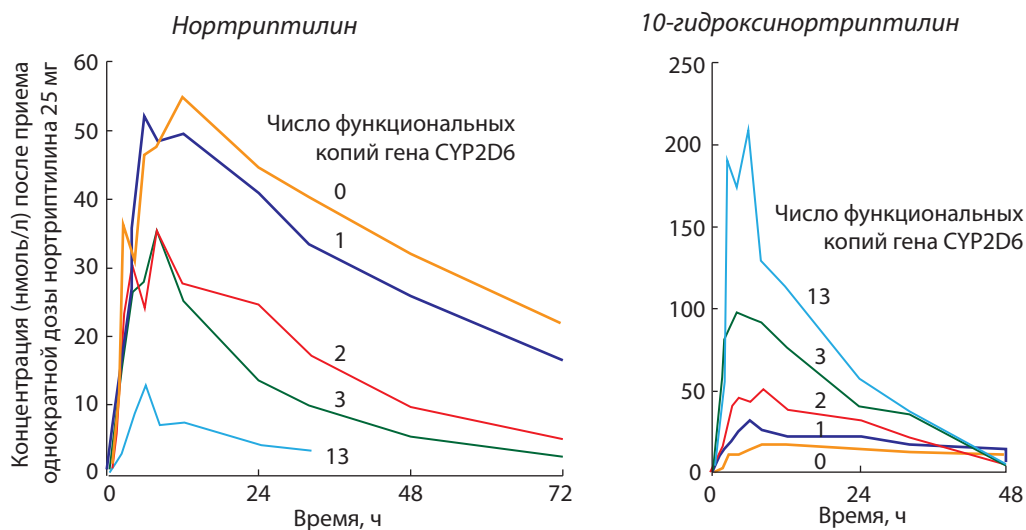


Рис. 2. Зависимость концентрации нортриптилина и его метаболита после приема однократной дозы нортриптилина 25 мг в зависимости от числа функциональных копий гена CYP2D6

Таблица 1

Распространенность и функциональное значение некоторых вариантов генетического полиморфизма гена CYP2D6 в населении трех различных стран

Аллель CYP2D6	Функциональная мутация	Функциональное значение	Частота встречаемости аллели, %		
			Швеция	Китай	Зимбабве
*1 или *2	Немутантные варианты	Нормальная активность	69	43	54
*3	Делеция фрагмента A2637	Смещение фрагмента	2	0	0
*4	Замена на аденозин в участке G1934	Дефект сплайсинга	22	0-1	2
*5	Делеция гена	Отсутствии фермента	4	6	4
*10	Тимидин в участке C188	Нестабильная активность фермента	—	51	6
*17	Тимидин в участке C1111	Сниженное сродство фермента к субстрату	—	—	34

на особенностях действия кломипрамина. У японцев препарат по сути проявляет свойства селективного ингибитора обратного захвата серотонина (СИОЗС), тогда как в популяции европейцев наличие мощного норадренергического метаболита десметилкломипрамина трансформирует его в антидепрессант с двойным действием. Докладчик также коснулся особенностей, связанных с полиморфизмом CYP1A2, который опосредует метаболические превращения многих антипсихотиков. Нормальную активность фермента кодирует аллель *1A, тогда как у носителей мутантной версии *1C активность энзима снижена, а у носителей *1F — повышена. Его ингибитором служит флувоксамин, который в комбинации с клозапином приводит к существенному увеличению плазменных концентраций последнего, повышая вероятность возникновения побочных эффектов. Оценивая активность данного энзима, следует учитывать, что табакокурение вызывает его индукцию, а кофеин — конкурентное ингибирование. Среди других обладающих генетическим полиморфизмом ферментов печени при применении психотропных препаратов могут играть роль CYP3A4, участвующий в метаболизме бензодиазепинов и индуцируемый карбамазепином и вальпроатами, а также фермент глюкуронизации UGT1A4, отвечающий за биотрансформацию, в частности, оланзапина и ламотриджина. Характеризуя генетический полимор-

физм CYP3A4, необходимо добавить, что он практически не сказывается на активности фермента. При этом необходимо учитывать, что у женщин его активность выше, а грейпфрутовый сок является мощным ингибитором энзима.

Таким образом, «фармакогенетика фармакокинетики», являясь одной из наиболее изученных тем в данной области, способна предоставить информацию, которая уже на сегодняшний день может быть перенесена в практическую плоскость персонифицированной психофармакотерапии, поскольку позволяет соотносить индивидуальные особенности метаболизма пациентов с фармакокинетическими характеристиками препаратов и заблаговременно избегать терапевтических ошибок. В этой связи в качестве дополнения к данному разделу сессии представляется важным привести информацию о путях метаболизма некоторых психотропных препаратов, обновленную данными, представленными на конгрессе (табл. 2).

Тем не менее, если еще раз вспомнить цифру, приведенную С. Kawanishi и соавт. [8], показывающую, что генетически детерминированное состояние ферментативных систем является причиной неэффективности в 10% случаев рефрактерных депрессивных состояний, возникает вопрос, чем могут быть обусловлены остальные 90% случаев.

Таблица 2

Печеночные пути метаболизма и влияние на их активность лекарственных средств, применяемых в психиатрии

Группа	Препарат	Изофермент системы цитохромов CYP печени (% медленных метаболизаторов среди белого населения)					
		1A2	2D6 (5-10)	3A3	3A4	2C19 (3-5)	2C9
Атипичные антипсихотики	Рisperидон		+++*		+		
	Палиперидон						
	Оланзапин	+++	++		+		
	Кветиапин		+		+++		
	Арипипразол		+++		+++		
	Сертиндол		+++		+++		
	Зипрасидон	+			+		
	Азенапин	+++	↓		+		
	Клозапин	+++	++	+	++	++	++
	Сультрипид/амисульприд						
Типичные антипсихотики	Галоперидол	++	↓↓		↓↓		
	Трифлуоперазин	+++					
	Хлорпромазин	++	↓↓↓		+		
	Тиоридазин	++	↓↓↓				
	Флуфеназин	+	↓↓↓				
	Перфеназин	++	+++		+		
	Зуклопентиксол		++				
	Алимемазин	++	+++				
	Флупентиксол		++		+		
	Флувоксамин	↓↓↓	+++	↓↓	↓↓↓	↓↓↓	↓

Группа	Препарат	Изофермент системы цитохромов СYP печени (% медленных метаболизаторов среди белого населения)					
		1A2	2D6 (5-10)	3A3	3A4	2C19 (3-5)	2C9
Антидепрессанты	Флуоксетин	↓↓	↓↓↓	↓↓	↓↓	↓	↓↓
	Сертралин		↓↓	++	↓↓↓ (> 200 мг)	↓↓	↓↓
	(Эс)циталопрам		↓	++	+++	+++	
	Пароксетин		↓↓↓			↓↓	
	Тразодон		↓↓		+++ (↓↓)		
	ТЦА	++	↓↓↓		++	++	
	Мапротилин	+	+++				
	Моклобемид	↓	↓↓			↓↓↓	
	Венлафаксин		+++*		++	+	+
	Дулоксетин	+++	↓↓↓		+		
	Милнаципран						
	Агомелатин	++				+	+
	Миртазапин	+++	+++		+++		+
	Зверобой				↑↑↑		
	Нормотимики/анти-конвульсанты	Литий					
Фенитоин					↑↑		
Карбамазепин		↑↑↑	↑↑		+++ (↑↑↑)	↑↑↑	↑↑↑
Окскарбазепин					↑↑	↓↓	
Ламотриджин							
Габапентин							
Прегабалин							
Топирамат					↑	↓	
Вальпроаты					(-)↓	↓	↓
Анксиолитики	Диазепам	+			+++	++	+
	Лоразепам						
	Алпразолам				+++		
	Клоназепам				+++		
	Феназепам				++		
	Гидроксизин		(-)↓↓				
	Барбитураты				↑↑	↑↑↑	
Бета-блокаторы	Пропранолол	↓↓↓	↓↓		+	++	
	Атенолол		++				
	Анаприлин		++				
Другие	Никотин	↑↑					
	Кофеин	↓↓					
	Грейпфрут	↓↓			↓↓↓		
	Мята	↓↓↓					
	Ромашка	↓↓↓					
	Капуста	↑↑					

Примечание. + — субстрат фермента; ↓ и ↑ — не только субстрат, но и ингибитор/индуктор фермента; * — активация препарата под действием фермента; ++ и +++ — могут вызывать конкурентное ингибирование; (-)↓ — не является субстратом, но ингибирует. Чем больше значков, тем более значим метаболический путь для препарата. Чем больше ферментов метаболизируют препарат, тем меньше вероятность того, что другие препараты повлияют на его метаболизм.

Отчасти ответу на этот вопрос было посвящено следующее сообщение «Молекулярно-генетические аспекты действия серотонинергических препаратов при биполярном расстройстве», представленное Ксенией Гонда. В кратком вступлении автор рассмотрела данные о нарушениях серотонинергической функции при БАР. Так, в обзорной работе T. Mahmood и T. Silverstone [11] указывается, что изменения ее активности характерны для всех аффективных расстройств, в том числе имеющих периодическую природу, однако при БАР они имеют некоторые особенности. Согласно экспериментальным исследованиям, серотониновая система играет роль в формировании поискового поведения, локомоторной активности, поведения, направленного на поиск пищи, связанного с репродукцией, агрессией, и влияет на восприимчивость к болевым стимулам, — т.е. выполняет интегративную функцию в отношении тех аспектов жизнедеятельности, разнонаправленные изменения которых отмечаются при депрессивных и маниакальных полюсах БАР. На нейрохимическом уровне изменения серотонинергической активности у больных с биполярными и униполярными депрессиями сходны и значительно отличаются от изменений при маниакальных состояниях. В головном мозге у больных с БАР, умерших во время депрессивной фазы, в лобных и теменных долях обнаруживалось снижение содержания серотонина и его метаболита 5-оксииндолацетата [12], а также активности обратного захвата серотонина [13], тогда как при маниах отмечается усиление обратного захвата серотонина [14]. При феномене быстрой цикличности отмечается несимметричное распределение связывания лиганда с моноаминовыми рецепторами в головном мозге [15]. Сопоставимые результаты были продемонстрированы в исследованиях содержания 5-оксииндолацетата в спинномозговой жидкости: при депрессиях наблюдается снижение его концентрации [16], а при маниах — повышение [17]. Аналогичные по своей направленности изменения при биполярном расстройстве наблюдаются и в отношении обратного захвата серотонина тромбоцитами в периферической крови [18–20], при этом способность имипрамина связываться с транспортером серотонина при биполярных депрессиях оказалась ниже, чем при униполярных [20]. В генетических исследованиях также прослеживается взаимосвязь различных компонентов серотонинергической системы с биполярной депрессией. Наиболее отчетлива ассоциация заболевания с коротким вариантом¹ промотора полиморфного участка гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) и с VNTR-полиморфизмом²

¹ Делеция 44 нуклеотидных оснований, приводящая к снижению эффективности процессов транскрипции, экспрессии и, соответственно, активности транспортера серотонина.

² VNTR-полиморфизм (по первым буквам *variable number tandem repeat* — вариабельность числа повторов тандемов) по своей сути напоминает полиморфизм, связанный с увеличением копий гена (CNV), но в отличие от последнего заключается не в умножении участков ДНК, содержащих целые гены, а в возможности изменчивости количества функциональных участков внутри одного гена.

участка, расположенного во 2-м интроне гена транспортера серотонина [21]. В отношении генов серотонинергических рецепторов в генетических исследованиях были получены более противоречивые данные (в особенности в отношении 1A- и 2A-рецепторов). Тем не менее при БАР обнаружена взаимосвязь с экспрессией гена 5-HT_{3B}-рецепторов [22], а у женщин с данным диагнозом отмечается незначительная оверэкспрессия гена 5-HT_{2C}-рецепторов [23, 24]. Кроме того, выявляется также зависимость между заболеванием и экспрессией других генов, участвующих серотонинергической системе, — полиморфный вариант TRH-A гена триптофангидроксилазы, ключевого фермента биосинтеза серотонина, значительно повышает риск БАР [25].

Приведенные выше данные определяют глубокую вовлеченность генов разных компонентов серотонинергической системы в этиопатогенетические механизмы БАР, и в особенности это касается некоторых вариантов генов транспортера серотонина, 5-HT_{3B}-рецепторов и ферментов биосинтеза серотонина. Причем эти данные представляют собой не только факторы уязвимости или отягощения БАР, но и задают вектор поиска генетических предпосылок эффективности психофармакотерапии заболевания у данного конкретного пациента, рассмотрению которых была посвящена оставшаяся часть сообщения.

Следует отметить, что, по оценке S. Porcelli и соавт., вклад генетических факторов в формирование антидепрессивного действия достигает 50% [26]. Исходя из исследований генетических ассоциаций, наиболее подходящим геном-кандидатом для данных изысканий является L/S-полиморфизм (т.е. длинный, *long*, или короткий, *short*, варианты) промотора гена транспортера серотонина (5-HTTLPR) (*рис. 3*). По результатам многих работ он ассоциируется с разными аспектами результативности терапии биполярных депрессий. Так, у A. Serretti и соавт. [27] приводятся данные, что с L-вариантом гена связана вероятность улучшения ядерных симптомов депрессии, а по результатам метаанализа 33 исследований у представителей европеоидной расы обнаружена ассоциация между геном транспортера серотонина и вероятностью наступления терапевтического ответа и ремиссии: у носителей L-варианта гена наблюдались более благоприятные исходы лечения [26]. Следует отметить, что данная ассоциация имеет ряд особенностей. Во-первых, она касается прежде всего антидепрессантов, чьим основным механизмом действия является ингибирование обратного захвата серотонина, — для других антидепрессантов данная связь утрачивается [26]. Во-вторых, даже при носительстве длинного варианта гена наличие G-аллели в участке rs25531 промотора гена транспортера серотонина ассоциируется с отсутствием терапевтического ответа на терапию флуоксетином [28]. В-третьих, разные клинические факторы являются модулирующими в данной ассоциации. Так, пол, возраст и возраст манифестации болезни ассоциируются с прогнозом. Носители монозиготной аллели длинного варианта промотора демонстрируют повышающуюся эффективность в прямой зависимости от возраста больно-

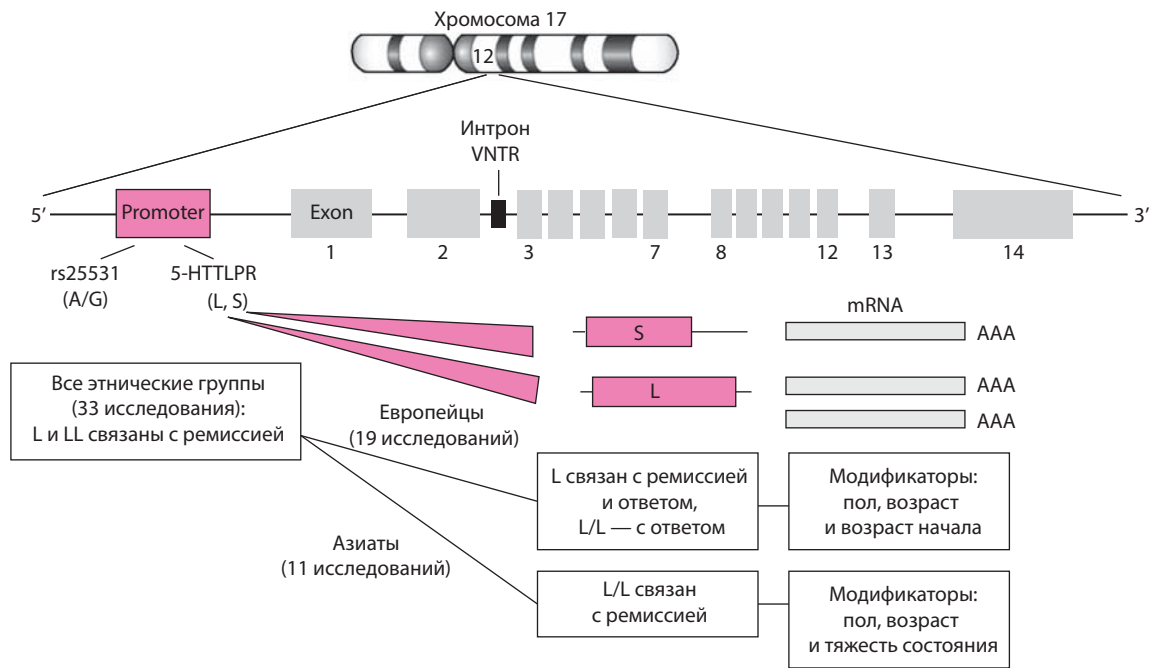


Рис. 3. Структура гена транспортера серотонина и его полиморфные участки, связанные с эффективностью терапии биполярного расстройства

го и возраста начала болезни [26, 29]. Кроме того, среди носителей длинного варианта промотора у мужчин отмечается повышенная вероятность терапевтического ответа на СИОЗС, тогда как у женщин — ремиссии и большей стабильности достигаемого улучшения [26]. Длинный вариант гена в монозиготном состоянии помимо более высокой эффективности ассоциируется с меньшей вероятностью нежелательных эффектов терапии, за исключением увеличения двигательной активности во время ночного сна [30].

Короткий вариант гена транспортера серотонина, находящийся в гомозиготном состоянии, напротив, ассоциируется не только с более низкой результативностью терапии, но и с 3,5-кратным увеличением риска возникновения бессонницы, 9,5-кратным увеличением риска агитации при терапии флуоксетином [31], 5,5-кратным увеличением риска индуцирования мании [32], а также с повышением вероятности формирования быстрой цикличности и смены аффективной фазы.

Поскольку серотониновые рецепторы опосредуют прямые или косвенные эффекты СИОЗС, кодирующие их гены также стали предметом фармакогенетических исследований. Однако в полном соответствии с противоречивостью данных о вовлеченности серотонинергических рецепторов в этиопатогенез БАП результаты этих исследований оказались неоднозначными. Так, некоторые полиморфные варианты генов серотониновых рецепторов 1A- (их аутоиндукция, как считается, опосредует антидепрессивное действие СИОЗС) и 1B-типов ассоциируются с благоприятными исходами терапии [33], тогда как полиморфизм 1019C/G рецепторов 1A-типа ассоциируется с благоприятным терапевтическим эффектом только у представителей азиатских рас [34]. Не выявлено однозначных ассоциаций с показа-

телями эффективности флуоксетина при изучении однонуклеотидных полиморфизмов 102T/C и 1438A/G гена 2A-рецепторов [35, 36], хотя в исследовании STAR*D получены данные о том, что его варибельность в участках rs7997012 и rs19228040 сказывается на эффективности циталопрама [37, 38].

Вместе с тем при анализе генов серотонинергических рецепторов гораздо более ясные данные были получены в отношении их взаимосвязи с побочным действием антидепрессантов. Так, у гомозиготных носителей CC-генотипа T102C или GG-варианта полиморфизма 1438G/A гена серотониновых рецепторов 2A-подтипа отмечаются более тяжелые и непереносимые нежелательные реакции, в частности тошнота, желудочно-кишечные расстройства и сексуальная дисфункция, а к возникновению тошноты также предрасполагают некоторые полиморфизмы гена рецепторов 3B-подтипа [39].

Помимо генов, кодирующих транспортер серотонина и серотониновые рецепторы, на фармакологический ответ к СИОЗС влияют также гены ферментов, участвующих как в формировании (триптофангидроксилаза первого и в особенности второго типа — TPH1 и TPH2 соответственно), так и в деградации моноаминов (катехол-О-метилтрансфераза — COMT и моноаминоксидаза — MAO). При этом, если значение TPH1 в фармакогенетике лекарственного ответа варьирует для разных серотонинергических антидепрессантов (ниже для флуоксетина и венлафаксина [40] и выше для пароксетина и циталопрама [41, 42]), то в отношении полиморфизмов TPH2 получены более определенные данные: полиморфизм rs2171363 в гетерозиготном состоянии ассоциируется с благоприятным прогнозом [43]. Также удельный вес в фармакогенетике терапевтического ответа на СИОЗС имеет ген, кодирующий бе-

лок, модулирующий активность фермента ГТФ-циклогидроксилазы I (GCHFR) (задействован в биосинтезе тетрагидробиоптерина, выступающего в качестве кофактора триптофан- и тирозингидроксилазы, ключевых ферментов образования серотонина и дофамина) [44], VNTR-полиморфизм гена MAO-A [45] и 158Val/Met полиморфизм гена катехол-О-метилтрансферазы. Носители Met-варианта гена MAO-A слабее реагируют на терапию [46], кроме того, данный полиморфизм связан со скоростью реализации антидепрессивного действия пароксетина и флувоксамина [47], а полиморфизм rs13306278 в промоторе данного гена обнаруживает связь с формированием ремиссий при применении циталопрама и эсциталопрама [48].

Но не только полиморфизм генов, кодирующих компоненты серотонинергической системы играет роль в формировании терапевтического ответа на антидепрессанты. Эффективность и особенности действия СИОЗС также связываются с полиморфизмом гена, кодирующего нейротрофный фактор головного мозга (BDNF) [49], усиление образования которого на отдаленных этапах терапии связывают с реализацией антидепрессивного эффекта. Так, у носителей Val66Met-полиморфизма данного гена в гетерозиготном состоянии отмечается более быстрое наступление ремиссии [50]. Кроме того, в плане терапевтического ответа на СИОЗС и некоторых возникающих в долгосрочном периоде побочных эффектов функциональным значением обладают также полиморфизмы генов кортиколиберина, глюкокортикоидных рецепторов (NR3C1) и других генов, кодирующих различные компоненты системы вторичных внутриклеточных посредников (расположены в порядке, соответствующем передаче сигнала от мембраны к ядру): фосфодиэстераз, участвующих в метаболизме циклических форм мононуклеотидов (PDE1 и PDE11a), фермента гликогенсинтазы киназы 3-го типа (GSK-3 β), играющего роль в энергетическом метаболизме, клеточном цикле нейронов и запуске апоптоза, модулятора глюкокортикоидных рецепторов (FKBP5), активатора транскрипции ДНК (CREB1) [51–56].

Если сопоставить данные о роли генов транспортера серотонина и серотониновых рецепторов в формировании аффективных расстройств, терапевтического действия и побочных эффектов серотонинергических антидепрессантов, то прослеживается тенденция, что вероятность возникновения/тяжесть самого заболевания и медленно реализующийся терапевтический эффект антидепрессантов связывается в большей степени с генами транспортера серотонина, но не серотониновых рецепторов, тогда как в отношении побочных эффектов, возникающих в краткосрочном периоде, мы видим противоположную картину. Это, возможно, лишний раз подчеркивает тот факт, что нежелательные серотонинергические эффекты связаны как раз с генетическими особенностями постсинаптических рецепторов, в то время как в механизмах болезни и антидепрессивного действия серотониновой нейротрансмиссии отводится скорее регуляторная, опосредующая, а не каузальная роль. С регуляторной ролью серотонинергической сис-

темы также соотносятся данные об обнаруженных взаимосвязях некоторых нежелательных эффектов СИОЗС с генетическими вариантами компонентов других систем. Так, индуцированные СИОЗС экстрапирамидные расстройства, ассоциируются с полиморфизмом гена дофаминовых D₂-рецепторов [57], а суицидальные тенденции при терапии СИОЗС обнаруживают взаимосвязь с генетическими особенностями глутаматергической системы [58] и геном CREB1 [59].

Напоследок Ксения Гонда отметила, что несмотря на то что генетические факторы вносят 50% вклад в формирование эффективности антидепрессантов при терапии биполярных депрессий, назначения все еще производятся методом проб и ошибок, поскольку до сих пор не разработано рекомендаций по использованию фармакогенетических данных при терапии биполярных депрессий, а процесс трансляции имеющихся знаний осложнен тем, что во многих работах изучались смешанные популяции биполярных и униполярных больных и были получены неоднозначные результаты. Так или иначе, среди генов, кодирующих элементы серотонинергической системы, наибольшего внимания заслуживает ген транспортера серотонина, который должен быть включен в систему мультиаллельного тестирования наряду с другими генами, вовлеченными в этиопатогенез биполярного расстройства, поскольку важно понимать, что даже в отношении серотонинергических антидепрессантов многие аспекты их терапевтического и побочного действия обусловлены другими системными механизмами.

В отличие от антидепрессантов, применяемых в основном для терапии депрессивных состояний при биполярном расстройстве, препараты первой линии терапии — нормотимики — обладают совершенно иными путями реализации своего действия, фармакогенетическим аспектам которых были посвящены два оставшихся доклада.

Антони Бенабарре из университетской клиники Барселоны изучал генетику суицидального поведения, которое при БАП не только чрезвычайно распространено, но и сопряжено с высокой смертностью, обусловленной как тяжестью состояния, так и выбором наиболее летальных способов. В своем докладе, отталкиваясь от того, что суицидальное поведение является наследуемым феноменом, он рассмотрел его молекулярно-генетические основы, опираясь на предполагаемые механизмы действия солей лития, принимая во внимание, что у препарата выявлено специфическое антисуицидальное действие³.

Механизмы действия лития (рис. 4) изучены мало, однако среди множества возможных мишеней в последнее время отчетливо вырисовывается взаимодействие ионов металла с двумя путями внутриклеточной

³ У солей лития выявлена долгосрочная эффективность в отношении профилактики как суицидальных попыток, так и завершённых суицидов [79–82]. Согласно работе L. Tondo и соавт., отмена лития приводит к резкому росту суицидальных попыток в первый год [83].

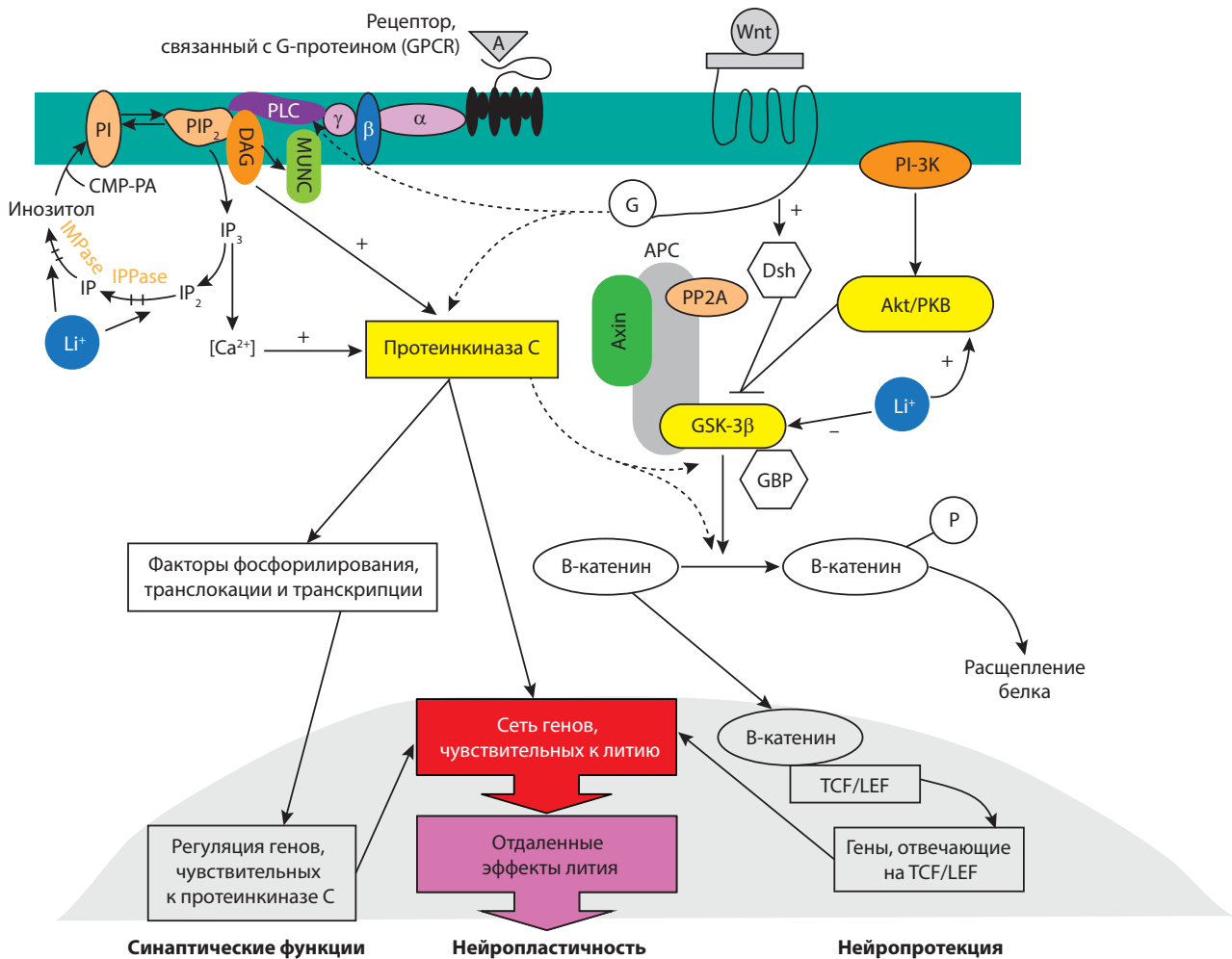


Рис. 4. Предполагаемые механизмы действия лития (адаптировано из [84]).

Согласно исследованиям Sherman и соавт., литий угнетает активность инозитолмонофосфатазы, предотвращая распад инозитолмонофосфата до инозитола, приводя к дефициту содержания последнего. В свою очередь, это препятствует поступлению ионов Ca^{2+} , снижая способность нейрона активироваться под действием глутамата, влияя на способность связанных с протеином G ионных каналов передавать информацию внутрь клетки и модулируя активность протеинкиназы C, выполняющей множество функций, ассоциирующихся с выживанием клетки и процессами транскрипции. Кроме того, блокируя работу гликогенсинтазы киназы 3-го типа (проапоптотического фактора и ключевого фермента на Wnt-пути), ионы лития препятствуют фосфорилированию и последующему разрушению фактора транскрипции генов β -катенина, позволяя последнему активировать хроматин. Все вместе эти влияния опосредуют долгосрочные эффекты солей лития на синаптические функции, регулирование воспалительных процессов, увеличение нейрональной пластичности, нейропротективное действие, влияние на циркадные ритмы, ассоциирующиеся с его стабилизирующим настроением действием [84]

передачи сигнала: фосфоинозитоловым и Wnt/ β -катениновым [60]. В основе гипотезы работы, выполненной под руководством Антони Бенабарре, лежит предположение, что генетическая вариабельность ферментов на обоих путях действия лития связана с повышенной предрасположенностью к суицидальному поведению у больных БАП. С целью проверки данной гипотезы была изучена выборка из 199 больных БАП с суицидальным поведением. По результатам данной работы было показано, что генетическая вариабельность ферментов инозитолмонофосфатазы 2-го типа (AA-генотип фрагмента rs669838 гена *IPMA2*), инозитолполифосфатазы (GG-генотип участка rs4853694 гена *INPP1*) и гликогенсинтазы киназы 3-го типа (носительство T-аллели в участке rs1732170 или A-аллели в участке rs11921360 гена *GSK-3 β*) связана с 2–3-кратным и даже выше увеличением риска суицидального поведения у больных

с биполярным расстройством [61]. Однако это не единственные генетические факторы риска суицидального поведения. Из опубликованных ранее по данной теме работ следует, что наиболее изученным фактором предрасположенности к суицидальному поведению при БАП является носительство короткой аллели гена транспортера серотонина, в отношении которого обнаружены ассоциации с наличием и количеством суицидальных попыток в анамнезе, их тяжестью и летальностью. Однако помимо гена — транспортера серотонина суицидальные тенденции связываются со сниженной экспрессией и функциональным дефектом (Val66Met-полиморфизм) гена нейротрофного фактора головного мозга (*BDNF*), участвующего в развитии серотонинергических нейронов. Кроме того, 14-кратное повышение риска суицидов отмечается при гиперактивации системы гипоталамус-гипофиз-надпочечники, а также с патологическим ее

реагированием в ответ на стрессовые факторы [62–64]. И в полном соответствии с этим с суицидальными попытками при биполярном расстройстве ассоциируются нарушения генов, кодирующих рецепторы к кортикотропин-рилизинг-фактору (CRHR1 и CRHR2), генетическая вариабельность гена белка, связывающего CRH (CRHBP). При этом полиморфизм CRHR1 ассоциируется с суицидальным поведением при биполярных депрессиях даже при низких уровнях стрессового воздействия, а его взаимодействие с полиморфизмом CRHBP вносит существенный вклад в утяжеление суицидального поведения [65, 66]. Рядоположенными представляются также данные о том, что с возникновением суицидального поведения и числом депрессивных эпизодов у больных БАП ассоциируется полиморфизм уже упомянутого ранее гена FKBP5, а взаимодействие генетической вариабельности в генах CRHBP и FKBP5 связано с увеличением предрасположенности к суицидальному поведению у больных с травматическими событиями жизни в раннем возрасте [67, 68].

Таким образом, множество генетических факторов ассоциируются с высоким суицидальным риском, и эти биологические маркеры могут представлять дополнительный инструмент в руках психиатров при терапии больных с биполярным расстройством. Кроме того, приведенные Антони Бенабарре данные показывают, что

у выявленного клинически специфического антисуицидального действия солей лития могут иметься свои собственные механизмы, а последующее их сопоставление с факторами риска самоубийства может позволить проводить более адресную и эффективную терапию.

Фармакогенетике терапевтического и побочного действия солей лития было посвящено сообщение Алессандро Серретти. Если раньше понимание патогенеза биполярных расстройств вращалось в основном вокруг моноаминовой гипотезы, то изучение молекулярных основ действия солей лития расширило наше понимание процессов, вовлеченных в генез биполярного расстройства.

В первом полногеномном исследовании была выявлена взаимосвязь действия лития с генами связывающего кальций белка, родственного кальмодулину, и металлопротеинов семейства «цинковых пальцев» [69]. И это соотносится с теми фактами, что кальций играет ключевую роль во внутриклеточных процессах, описанных выше, и что многие препараты, модулирующие кальциевые каналы, используются при терапии биполярного расстройства.

Из другого молекулярно-генетического исследования мы получили данные о зависимости ответа на литий от генов ионных каналов другого типа — натриевых (ген ACCN1) каналов [70]. Не было выявлено неожиданно

Таблица 3

Достоверные генетические ассоциации эффективности лития, полученные в полногеномном исследовании [71]

Регулируемая функция	Регулируемый литием ген	Значение p для экспрессии	SNP	Хромосома	Значение p при полногеномном анализе	Показатель соотношения опасностей
А	NCAM2	$4,41 \times 10^{-2}$	rs2828371	21	$1,90 \times 10^{-4}$	2,25
	ATP5J	$2,60 \times 10^{-3}$	rs2828371	21	$1,90 \times 10^{-4}$	2,25
КЦ	CDKN1A	$1,41 \times 10^{-5}$	rs2395655	6	$3,30 \times 10^{-4}$	1,51
	CDKN1A	$1,41 \times 10^{-5}$	rs9470366	6	$4,50 \times 10^{-4}$	1,46
ПС	PDE8A	$1,03 \times 10^{-3}$	rs11073852	15	$1,30 \times 10^{-5}$	1,64
ФТ	NFATS	$4,93 \times 10^{-2}$	rs17230557	16	$8,50 \times 10^{-5}$	1,88
КЦ	RASGRP3	$4,81 \times 10^{-2}$	rs773823	2	$7,10 \times 10^{-5}$	1,56
КЦ	RASGRP3	$4,81 \times 10^{-2}$	rs2687208	2	$1,00 \times 10^{-4}$	1,43
	SIPA1L3	$2,23 \times 10^{-2}$	rs332856	19	$1,30 \times 10^{-4}$	0,68
	CSMD1	$2,57 \times 10^{-2}$	rs9314546	8	$4,10 \times 10^{-4}$	1,79
	CSMD1	$2,57 \times 10^{-2}$	rs17069006	8	$3,00 \times 10^{-4}$	1,6
	CSMD1	$2,57 \times 10^{-2}$	rs17080168	8	$3,50 \times 10^{-4}$	1,41
А	NCAM1	$3,69 \times 10^{-4}$	rs660361	11	$1,30 \times 10^{-4}$	0,69
ПС	ARHGAP20	$1,70 \times 10^{-2}$	rs11819842	11	$2,00 \times 10^{-4}$	1,55
А	CNTN4	$4,11 \times 10^{-2}$	rs2018016	3	$2,70 \times 10^{-4}$	0,47
ПС	ARRDC4	$2,06 \times 10^{-2}$	rs7171849	15	$3,40 \times 10^{-4}$	1,41
ГР	GRIA2	$2,56 \times 10^{-2}$	rs9784453	4	$4,30 \times 10^{-4}$	1,4
КЦ	EL24	$7,84 \times 10^{-3}$	rs550276	11	$4,90 \times 10^{-4}$	1,55
	SV28	$3,98 \times 10^{-2}$	rs5021331	15	$5,00 \times 10^{-4}$	1,47

Примечание. Обозначения регулируемых функций: А — клеточной адгезии, КЦ — клеточного цикла, ПС — передачи сигнала, ФТ — факторов транскрипции, ГР — глутаматных ионотропных рецепторов.

данных результатов и еще в одном исследовании [71], проведенном, помимо всего прочего, с привлечением данных исследований клеточных генетических механизмов: с терапевтическим ответом на литий ассоциировались несколько генов, отвечающих за внутриклеточную передачу сигнала, факторы транскрипции, клеточную адгезию, а также гены, контролирующие клеточный цикл, и гены ионотропных рецепторов к глутамату (табл. 3). При этом, некоторые из этих генов напрямую соотносятся с предполагаемыми механизмами действия лития, а некоторые требуют комментария. Так, вещества, кодируемые генами клеточной адгезии, участвуют в процессах нейрональной пластичности, роста нервных волокон, в частности в гиппокампе, а эти процессы нарушены при депрессивных расстройствах. Вовлеченность в реализацию эффективности лития генов глутаматергических ионотропных рецепторов также неудивительна, поскольку связанные с ними механизмы ассоциируются с быстрым антидепрессивным ответом, наблюдающимся при введении кетамина. В крупномасштабном натуралистическом исследовании STEP-BP с числом наблюдений свыше 4000 была обнаружена взаимосвязь терапевтического ответа на литий с участком на длинном плече 4-й хромосомы (4q32), в котором содержатся гены ионных каналов ACCN5 и глутаматных ионотропных рецепторов (GRIA2), экспрессию которых модулирует литий [72].

Под руководством Серретти был проведен альтернативный анализ (пока еще не опубликован) данных исследования STEP-BD, дополняющий предыдущий, в котором, в отличие от предшествующей работы, рассматривались ассоциации между генами и показателем частоты обострений, а не времени до первого обострения (рис. 5). По результатам данной работы терапевтический ответ на литий как депрессивных, так и маниакальных состояний при биполярном аффективном расстройстве ассоциируется с геном DEPTOR. И это соотносится с данными предшествующих исследований, поскольку активность данного гена связана не только с уровнями стресса и кортизола [73], но и с активностью системы мишени рапамицина млекопитающих (система mTOR). Следует также отметить, что данная система связана с глутаматергической и в течение нескольких часов активируется под воздействием малых

доз неселективного блокатора глутаматных NMDA-рецепторов кетамина, приводя к усилению сигнальной функции синаптических белков, формированию новых синаптических окончаний в префронтальной коре, повышая функциональность последних и опосредуя крайне быстро реализующуюся после однократного введения эффективность вещества в отношении депрессивных состояний (подобное действие нехарактерно для любых других антидепрессантов). Интересные данные были получены при проведении подобного анализа в отношении эффективности вальпроатов: больные, ответившие в плане частоты эпизодов обоих полюсов на терапию солями вальпроевой кислоты, отличались от остальных больных по гену TBL1X, который опосредует межбелковые взаимодействия, вовлечен во внутриклеточные процессы передачи сигнала, процессинг РНК, регулирование процессов координированного передвижения внутриклеточных везикул и сборки цитоскелета.

Принимая во внимание то, что несмотря на различия в механизмах действия солей лития и вальпроевой кислоты, на каком-то уровне эти механизмы должны пересекаться, были определены общие гены, участвующие в реализации противорецидивной эффективности обоих лекарственных средств. Таковыми оказались гены, участвующие в формировании металлопротеинов (ADAMTS2, MMP16 и ZNF516) и регулирующие синаптическую пластичность и рост нервных окончаний (NAV2). Примечательно, что металлопротеины играют роль в воспалительных процессах, лежащих в основе депрессивных состояний, и с влиянием на них может быть связано нейропротективное действие лития [74–77]. В частности, связывающие нуклеиновые кислоты и регулирующие транскрипцию так называемые «цинковые пальцы» (ген ZNF516) играют важную роль в процессах пролиферации, дифференцировки и апоптоза клеток и выступают генами риска биполярного аффективного расстройства и шизофрении [78]. Если понимать, что все эти генетические механизмы не являются самодостаточными, то перед нами предстает комплексная картина генетической предрасположенности к биполярному расстройству, раскрывающая дополнительные мишени для фармакологического воздействия (см. рис. 5).

Другой стороной работы стало изучение взаимосвязи побочных эффектов терапии литием с генетическими

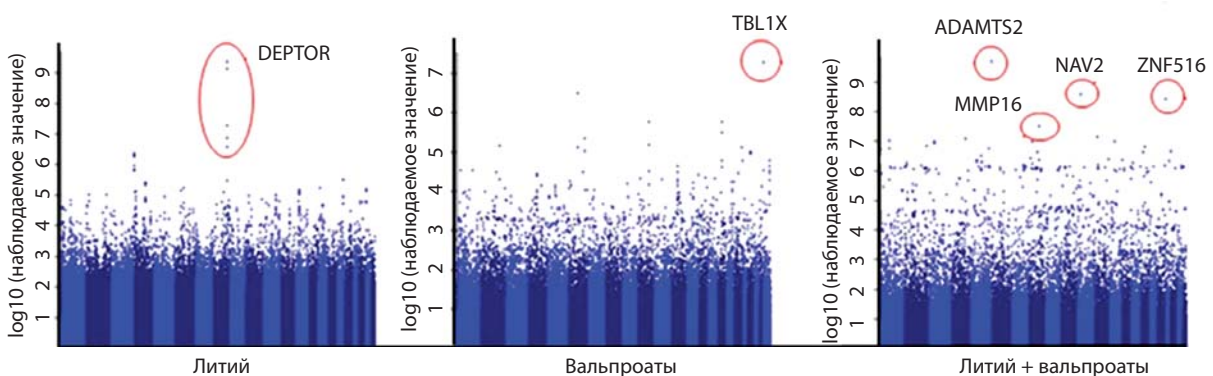


Рис. 5. Генетические ассоциации, полученные при анализе частоты обострений для солей лития, вальпроевой кислоты, и общие для этих двух препаратов генетические ассоциации

основами. Результатами данного анализа стало выявление следующих взаимосвязей:

- вегетативные нарушения — экспрессия гена LINGO2;
- неврологические побочные эффекты — гены RASSF5 (регулирует лимфоцитарную адгезию и рост клеток), NR2C1 (компонент рецепторов к стероидным гормонам, который связывается со специфическими участками ДНК и регулирует генную экспрессию) и WDR72 (ассоциируется с нейрокогнитивным функционированием);
- побочные эффекты со стороны психических функций — гены PPARGC1B (стимулирует активность некоторых факторов транскрипции, вовлечен в регулирование циркадных ритмов, нарушение которых, как известно, ассоциируется с обострением аффективных расстройств, и является геном риска аффективных расстройств) и ZNF93 (металлопротеин из группы «цинковых пальцев», регулирующий транскрипцию);
- нарушения сексуальной сферы — участки rs10507341 (13q12.13) и rs282559 гена PARK2 (для PARK2 показана связь со структурными изменениями в базальных ганглиях и некоторыми поведенческими расстройствами, в том числе с сексуальными нарушениями).

В качестве своего рода подтверждения верности методологии исследования и полученных данных могут служить результаты, связывающие возникающее у этих больных увеличение веса при терапии антипсихотиками с генами рецептора MCR4, тесно связанными с функциями эндогенного регулятора аппетита лептина.

Таким образом, литий обладает крайне сложным механизмом действия, многие аспекты которого остаются неясными. Однако молекулярно-генетические исследования восполняют существующие пробелы. В приведенных исследованиях взаимосвязей терапевтического ответа на литий фактически реплицируются сопоставимые данные. Среди приблизительно 28 000 генов, содержащихся в геноме человека, с терапевтическим ответом на литий ассоциируются гены ионных каналов, ионотропных рецепторов к глутамату и металлопротеинов, которые регулируют множество аспектов стабилизации моноаминовой трансмиссии, процессов, вовлеченных в жизнеобеспечение и цикл клеток и связанных с повышением нейрональной пластичности и с нейропротекцией. С этих позиций обнаруженные взаимосвязи представляются неслучайными и логичными, позволяют понять причины высокой индивидуальной вариабельности эффектов лития⁴ и несколько глубже представить всю комплексность механизмов болезни. В качестве послесловия Алессандро Серретти отметил, что мы находимся лишь в начале данного пути, и в будущем нам еще предстоит сопоставить колоссальные объемы информации.

В заключение хочется отметить, что генетическая регуляция фармакологического ответа при проведении

⁴ Группа пациентов, представляющих собой «превосходных респондеров к литию», составляет треть больных, еще у трети отмечается парциальный терапевтический ответ, а оставшаяся треть пациентов с БАП не реагируют на применение лития.

терапии БАП осуществляется на всех уровнях и стадиях действия препаратов, включая регулирование циркулирующих концентраций, особенностей мишеней, с которыми взаимодействуют лекарственные вещества, и череду последующих событий, происходящих как в краткосрочной, так и долгосрочной перспективе. С одной стороны, это указывает на благоразумность учета эффективности разных препаратов у родственников пациентов с БАП при проведении терапии, с другой стороны, вся констелляция факторов рисует перед нами индивидуальный ландшафт наблюдаемых терапевтических и побочных эффектов при проведении купирующей и поддерживающей терапии. Показательными являются данные, представленные Ксенией Гонда, свидетельствующие о разобщении и генетической вариабельности предполагаемых механизмов, лежащих в основе терапевтического и побочного действия серотонинергических антидепрессантов, между которыми не выстраивается прямой взаимосвязи: при нормальных терапевтических концентрациях одного и того же препарата у части больных может отмечаться быстрое терапевтическое действие без нежелательных эффектов, а в других случаях наблюдается противоположная картина. Наряду с этим, очерчивая факторы риска, сопряженные с болезнью и эффективностью либо неэффективностью терапии, фармакогенетические исследования задают новые направления научного поиска и, в частности, поднимают проблематику лечения больных, эндофенотипические особенности у которых подразумевают неблагоприятный прогноз. Возможно, по аналогии с данными, озвученными в докладе А. Серретти, обнаружение общих патогенетических звеньев, на уровне которых пересекаются каскады действия разных лекарственных препаратов, позволит определить новые мишени для более успешной терапии резистентных случаев.

Более 10 лет назад завершился фундаментальный проект «Геном человека», и за это время произошло существенное расширение методологической базы и снижение стоимости исследований в области молекулярной генетики. Это естественным образом вылилось в проведение целого пласта исследований, направленных на поиск генов, участвующих в формировании предрасположенности к психическим заболеваниям, имеющим полигенный характер наследования. Накапливаются данные об их тонких генетических механизмах с учетом возможных взаимодействий генов друг с другом, а также со средовыми и эпигенетическими факторами. Прогресс в этой области позволяет дополнить представления о клинической картине биполярного аффективного расстройства и о наблюдающемся при нем дисбалансе в моноаминергических системах, а в сочетании с результатами нейровизуализационных и нейрокогнитивных исследований дает возможность взглянуть на заболевание с высоты эндофенотипов, мало зависящих от постоянно изменяющихся классификаций, что, возможно, позволит увеличить уровни достоверности, доказательности и транслируемости исследовательских работ.

ЛИТЕРАТУРА

1. Harris E.C., Barraclough B. Suicide as an outcome for mental disorders. A meta-analysis // Br. J. Psychiatry. — 1997. — Vol. 170. — № 3. — P. 205–228.
2. Craddock N., Jones I. Genetics of bipolar disorder // J. Med. Genet. — 1999. — Vol. 36. — № 8. — P. 585–594.
3. Vehmanen L., Kaprio J., Loennqvist J. Twin studies on concordance for bipolar disorder // Psychiatr. Fenn. — 1995. — Vol. 26. — P. 107–116.
4. Rihmer A. et al. Affective temperaments, as measured by TEMPS-A, among nonviolent suicide attempters // J. Affect. Disord. — 2009. — Vol. 116. — № 1–2. — P. 18–22.
5. Roy A., Sarchiapone M., Carli V. Gene-environment interaction and suicidal behavior // J. Psychiatr. Pract. — 2009. — Vol. 15. — № 4. — P. 282–288.
6. Gonda X. et al. Suicidal behavior in bipolar disorder: epidemiology, characteristics and major risk factors // J. Affect. Disord. — 2012. — Vol. 143. — № 1–3. — P. 16–26.
7. Dalén P. et al. 10-Hydroxylation of nortriptyline in white persons with 0, 1, 2, 3, and 13 functional CYP2D6 genes // Clin. Pharmacol. Ther. — 1998. — Vol. 63. — P. 444–452.
8. Kawanishi C. et al. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. A pilot study // Eur. J. Clin. Pharmacol. — 2004. — Vol. 59. — P. 803–807.
9. Zackrisson A.L., Lindblom B., Ahlner J. High frequency of occurrence of CYP2D6 gene duplication/multiduplication indicating ultrarapid metabolism among suicide cases // Clin. Pharmacol. Ther. — 2010. — Vol. 88. — P. 354–359.
10. Bertilsson L. et al. Debrisoquine hydroxylation polymorphism and personality // Lancet. — 1989. — Vol. 1. — № 8637. — P. 555.
11. Mahmood T., Silverstone T. Serotonin and bipolar disorder // J. Affect. Disord. — 2001. — Vol. 66. — P. 1–11.
12. Young L.T. et al. Reduced brain 5-HT and elevated NE turnover and metabolites in bipolar affective disorder // Biol. Psychiatry. — 1994. — Vol. 35. — P. 121–127.
13. Leake A. et al. Studies on the serotonin uptake binding site in major depressive disorder and control post-mortem brain: neurochemical and clinical correlates // Psychiatry Res. — 1991. — Vol. 39. — P. 155–165.
14. O'Connell R.A. et al. Single-photon emission computed tomography of the brain in acute mania and schizophrenia // J. Neuroimaging. — 1995. — Vol. 5. — P. 101–104.
15. Gyulai L. et al. I-123 iofetamine single-photon computed emission tomography in rapid cycling bipolar disorder: a clinical study // Biol. Psychiatry. — 1997. — Vol. 41. — P. 152–161.
16. Asberg M. et al. CSF monoamine metabolites in melancholia // Acta Psychiatr. Scand. — 1984. — Vol. 69. — P. 201–219.
17. Swann A.C. et al. CSF monoamine metabolites in mania // Am. J. Psychiatry. — 1983. — Vol. 140. — P. 396–400.
18. Ellis P.M. et al. Platelet tritiated imipramine binding in patients suffering from mania // J. Affect. Disord. — 1991. — Vol. 22. — P. 105–110.
19. Meagher J.B. et al. Changes in platelet 5-hydroxytryptamine uptake in mania // J. Affect. Disord. — 1990. — Vol. 19. — P. 191–196.
20. Lewis D.A., McChesney C. Tritiated imipramine binding distinguishes among subtypes of depression // Arch. Gen. Psychiatry. — 1985. — Vol. 42. — P. 485–488.
21. Masoliver E. et al. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder // Psychiatr. Genet. — 2006. — Vol. 16. — P. 25–29.
22. Frank B. et al. Investigation of the human serotonin receptor gene HTR_{3B} in bipolar affective and schizophrenic patients // Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet. — 2004. — Vol. 131B. — P. 1–5.
23. Gutierrez B. et al. Allelic association analysis of the 5-HT_{2C} receptor gene in bipolar affective disorder // Neurosci. Lett. — 1996. — Vol. 212. — P. 65–67.
24. Lerer B. et al. Variability of 5-HT_{2C} receptor cys23ser polymorphism among European populations and vulnerability to affective disorder // Mol. Psychiatry. — 2001. — Vol. 6. — № 5. — P. 579–585.
25. Bellivier F. et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness // Arch Gen Psychiatry. — 1998. — Vol. 55. — P. 33–37.
26. Porcelli S., Fabbri C., Serretti A. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with antidepressant efficacy // Eur. Neuropsychopharmacol. — 2012. — Vol. 22. — № 4. — P. 239–258.
27. Serretti A. et al. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients // Mol. Psychiatry. — 2007. — Vol. 12. — P. 247–257.
28. Keers R., Aitchison K.J. Pharmacogenetics of antidepressant response // Expert Rev. Neurother. — 2011. — Vol. 11. — № 1. — P. 101–125.
29. Joyce P.R. et al. Age-dependent antidepressant pharmacogenomics: polymorphisms of the serotonin transporter and G protein beta3 subunit as predictors of response to fluoxetine and nortriptyline // Int. J. Neuropsychopharmacol. — 2003. — Vol. 6. — P. 339–346.
30. Pützhammer A. et al. Evidence of a role for the 5-HTTLPR genotype in the modulation of motor response to antidepressant treatment // Psychopharmacology (Berl.). — 2005. — Vol. 178. — P. 303–308.
31. Perlis R.H. et al. Serotonin transporter polymorphisms and adverse effects with fluoxetine treatment // Biol. Psychiatry. — 2003. — Vol. 54. — P. 879–883.
32. Mundo E. et al. The role of serotonin transporter protein gene in antidepressant-induced mania in bipolar disorder: preliminary findings // Arch. Gen. Psychiatry. — 2001. — Vol. 58. — № 6. — P. 539–544.
33. Villafuerte S.M. et al. SSRI response in depression may be influenced by SNPs in HTR1B and HTR1A // Psychiatr. Genet. — 2009. — Vol. 19. — P. 281–291.
34. Noro M. et al. 5-HT1A and 5-HT2A receptor genes in treatment response phenotypes in major depressive disorder // Int. Clin. Psychopharmacol. — 2010. — Vol. 25. — P. 228–231.
35. Illi A. et al. 5-HT1A, 5-HT2A, 5-HT6, TPH1 and TPH2 polymorphisms and major depression // Neuroreport. — 2009. — Vol. 20. — P. 1125–1128.
36. Peters E.J. et al. Investigation of serotonin-related genes in antidepressant response // Mol. Psychiatry. — 2004. — Vol. 9. — P. 879–889.
37. McMahon F.J. et al. Variation in the gene encoding the serotonin 2A receptor is associated with outcome of antidepressant treatment // Am. J. Hum. Genet. — 2006. — Vol. 78. — P. 804–814.

38. Viikki M. et al. Interaction between two HTR2A polymorphisms and gender is associated with treatment response in MDD // *Neurosci. Lett.* — 2011. — Vol. 501. — P. 20–24.
39. Thomas K.L.H., Ellingrod V.L. Pharmacogenetics of selective serotonin reuptake inhibitors and associated adverse drug reactions // *Pharmacotherapy.* — 2009. — Vol. 29. — № 7. — P. 822–831.
40. Wang H.-C. et al. TPH1 is associated with major depressive disorder but not with SSRI/SNRI response in Taiwanese patients // *Psychopharmacology (Berl.).* — 2011. — Vol. 213. — P. 773–779.
41. Ham B.-J. et al. Association between the tryptophan hydroxylase-1 gene A218C polymorphism and citalopram antidepressant response in a Korean population // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 31. — P. 104–107.
42. Serretti A. Pharmacogenomics of psychotropic drugs // *Pharmacogenomics.* — 2011. — Vol. 12. — № 11. — P. 1509–1510.
43. Tsai S.J. et al. Tryptophan hydroxylase 2 gene is associated with major depression and antidepressant treatment response // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2009.
44. McHugh P.C. et al. A polymorphism of the GTP-cyclohydrolase I feedback regulator gene alters transcriptional activity and may affect response to SSRI antidepressants // *Pharmacogenomics J.* — 2011. — Vol. 11. — P. 207–213.
45. Yu Y.W. et al. Association study of a monoamine oxidase a gene promoter polymorphism with major depressive disorder and antidepressant response // *Neuropsychopharmacology.* — 2005. — Vol. 30. — P. 1719–1723.
46. Arias B. et al. Analysis of COMT gene (Val158Met polymorphism) in the clinical response to SSRIs in depressive patients of European origin // *J. Affect. Disord.* — 2006. — Vol. 90. — P. 251–256.
47. Benedetti F. et al. Effect of catechol-O-methyltransferase Val(108/158)Met polymorphism on antidepressant efficacy of fluvoxamine // *Eur. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 25. — P. 476–478.
48. Snyder K. et al. Catechol O-methyltransferase pharmacogenomics and selective serotonin reuptake inhibitor response // *Pharmacogenomics J.* — 2012. — Vol. 12. — P. 78–85.
49. Chou J.C.-Y., Fazzino L. Maintenance treatment of bipolar disorder: Applying research to clinical practice // *J. Psychiatr. Pract.* — 2006. — Vol. 12. — № 5. — P. 283–299.
50. Zou Y.-F. et al. Association of brain-derived neurotrophic factor genetic Val66Met polymorphism with severity of depression, efficacy of fluoxetine and its side effects in Chinese major depressive patients // *Neuropsychobiology.* — 2010. — Vol. 61. — № 2. — P. 71–78.
51. Licinio J. et al. Association of a corticotropin-releasing hormone receptor 1 haplotype and antidepressant treatment response in Mexican-Americans // *Mol. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 9. — № 12. — P. 1075–1082.
52. Uher R. et al. Genetic predictors of response to antidepressants in the GENDEP project // *Pharmacogenomics J.* — 2009. — Vol. 9. — № 4. — P. 225–233.
53. Esposito K. et al. Phosphodiesterase genes and antidepressant treatment response: a review // *Ann. Med.* — 2009. — Vol. 41. — № 3. — P. 177–185.
54. Li X. et al. In vivo regulation of glycogen synthase kinase-3beta (GSK3beta) by serotonergic activity in mouse brain // *Neuropsychopharmacology.* — 2004. — Vol. 29. — № 8. — P. 1426–1431.
55. Horstmann S. et al. Polymorphisms in GRIK4, HTR2A, and FKBP5 show interactive effects in predicting remission to antidepressant treatment // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — Vol. 35. — № 3. — P. 727–740.
56. Serretti A. et al. A preliminary investigation of the influence of CREB1 gene on treatment resistance in major depression // *J. Affect. Disord.* — 2011. — Vol. 128. — № 1–2. — P. 56–63.
57. Hedenmalm K. et al. Risk factors for extrapyramidal symptoms during treatment with selective serotonin reuptake inhibitors, including cytochrome P-450 enzyme, and serotonin and dopamine transporter and receptor polymorphisms // *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2006. — Vol. 26. — № 2. — P. 192–197.
58. Laje G. et al. Genetic markers of suicidal ideation emerging during citalopram treatment of major depression // *Am. J. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 164. — № 10. — P. 1530–1538.
59. Perlis R.H. et al. Association between treatment-emergent suicidal ideation with citalopram and polymorphisms near cyclic adenosine monophosphate response element binding protein in the STAR*D study // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 64. — № 6. — P. 689–697.
60. Serretti A., Drago A., De Ronchi D. Lithium pharmacodynamics and pharmacogenetics: focus on inositol mono phosphatase (IMPase), inositol poliphosphatase (IPPase) and glycogen synthase kinase 3 beta (GSK-3 beta) // *Curr. Med. Chem.* — 2009. — Vol. 16. — № 15. — P. 1917–1948.
61. Jiménez E. et al. Genetic variability at IMPA2, INPP1 and GSK3β increases the risk of suicidal behavior in bipolar patients // *Eur. Neuropsychopharmacol.* — 2013. — Vol. 23. — № 11. — P. 1452–1462.
62. Coryell W., Schlessler M. The dexamethasone suppression test and suicide prediction // *Am. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 158. — № 5. — P. 748–753.
63. Pompili M. et al. The hypothalamic-pituitary-adrenal axis and serotonin abnormalities: a selective overview for the implications of suicide prevention // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2010. — Vol. 260. — № 8. — P. 583–600.
64. Carballo J.J. et al. Family history of suicidal behavior and early traumatic experiences: additive effect on suicidality and course of bipolar illness? // *J. Affect. Disord.* — 2008. — Vol. 109. — № 1–2. — P. 57–63.
65. De Luca V., Tharmalingam S., Kennedy J.L. Association study between the corticotropin-releasing hormone receptor 2 gene and suicidality in bipolar disorder // *Eur. Psychiatry.* — 2007. — Vol. 22. — № 5. — P. 282–287.
66. Wasserman D. et al. The CRHR1 gene: a marker for suicidality in depressed males exposed to low stress // *Genes. Brain. Behav.* — 2008. — Vol. 7. — № 1. — P. 14–19.
67. Roy A. et al. Two HPA axis genes, CRHBP and FKBP5, interact with childhood trauma to increase the risk for suicidal behavior // *J. Psychiatr. Res.* — 2012. — Vol. 46. — № 1. — P. 72–79.
68. Willour V.L. et al. Family-based association of FKBP5 in bipolar disorder // *Mol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 14. — № 3. — P. 261–268.
69. Turecki G. et al. Mapping susceptibility genes for bipolar disorder: a pharmacogenetic approach based on excellent response to lithium // *Mol. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 6. — № 5. — P. 570–578.
70. Squassina A. et al. Evidence for association of an ACCN1 gene variant with response to lithium treatment in Sardinian patients with bipolar disorder // *Pharmacogenomics.* — 2011. — Vol. 12. — № 11. — P. 1559–1569.
71. McCarthy M.J., Leckband S.G., Kelsoe J.R. Pharmacogenetics of lithium response in bipolar disorder // *Pharmacogenomics.* — 2010. — Vol. 11. — № 10. — P. 1439–1465.

72. *Perlis R.H. et al.* A genomewide association study of response to lithium for prevention of recurrence in bipolar disorder // *Am. J. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 166. — № 6. — P. 718–725.
73. *Mparmpakas D. et al.* Placental DEPTOR as a stress sensor during pregnancy // *Clin. Sci. (Lond.).* — 2012. — Vol. 122. — № 7. — P. 349–359.
74. *Tsai L.-K. et al.* The mood stabilizers valproic acid and lithium enhance mesenchymal stem cell migration via distinct mechanisms // *Neuropsychopharmacology.* — 2010. — Vol. 35. — № 11. — P. 2225–2237.
75. *Hui W. et al.* Lithium protects cartilage from cytokine-mediated degradation by reducing collagen-degrading MMP production via inhibition of the P38 mitogen-activated protein kinase pathway // *Rheumatology (Oxford).* — 2010. — Vol. 49. — № 11. — P. 2043–2053.
76. *Fu Y. et al.* A potential strategy for high-grade gliomas: combination treatment with lithium chloride and BmK CT // *Biotechnol. Lett.* — 2012. — Vol. 34. — № 1. — P. 9–17.
77. *Nadri C. et al.* Elevated urinary ADAM12 protein levels in lithium-treated bipolar patients // *J. Neural Transm.* — 2007. — Vol. 114. — № 4. — P. 473–477.
78. *Lee K.W. et al.* Genome wide association studies (GWAS) and copy number variation (CNV) studies of the major psychoses: what have we learnt? // *Neurosci. Biobehav. Rev.* — 2012. — Vol. 36. — № 1. — P. 556–571.
79. *Cipriani A. et al.* Lithium in the prevention of suicidal behavior and all-cause mortality in patients with mood disorders: a systematic review of randomized trials // *Am. J. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 162. — № 10. — P. 1805–1819.
80. *Baldessarini R.J. et al.* Decreased risk of suicides and attempts during long-term lithium treatment: a meta-analytic review // *Bipolar Disord.* — 2006. — Vol. 8. — № 5. — Pt. 2. — P. 625–639.
81. *Yerevanian B.I., Choi Y.M.* Impact of psychotropic drugs on suicide and suicidal behaviors // *Bipolar Disord.* — 2013. — Vol. 15. — № 5. — P. 594–621.
82. *Cipriani A. et al.* Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis // *BMJ.* — 2013. — Vol. 346. — P. f3646.
83. *Tondo L. et al.* Lithium treatment and risk of suicidal behavior in bipolar disorder patients // *J. Clin. Psychiatry.* — 1998. — Vol. 59. — № 8. — P. 405–414.
84. *Lenox R.H., Wang L.* Molecular basis of lithium action: integration of lithium-responsive signaling and gene expression networks // *Mol. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 8. — № 2. — P. 135–144.

Сюняков Тимур Сергеевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник НИИ фармакологии имени В.В. Закусова РАМН, Москва
E-mail: Sjunja@bk.ru

Колонка главного редактора**Гленн Гульд (1932–1982)**

88

Тиганов А.С.



О Гленне Гульде — одном из выдающихся пианистов XX века — написано много: это разнообразные монографии, из которых особое место занимает книга Кевина Баззаны «Очарованный странник», огромное число статей и рецензий.

Имя Глена Гульда не сходило со страниц музыкальной и светской хроники при его жизни, оно продолжает вызывать восхищение и восторг среди музыкантов-профессионалов и истинных любителей музыки и после ухода пианиста из жизни.

Гленн Гульд родился в 1932 г. в Монреале — старом канадском городе, где прожил большую часть своей жизни.

Семья, в которой воспитывался мальчик, была обеспеченной и образованной, мать Гленна — превосходная пианистка и преподаватель музыки, одним из ее учеников был и единственный сын.

Гленн воспитывался в спокойной и дружелюбной обстановке, однако с детства обнаруживал ряд особенностей. Он отличался очень неровным характером: то был ласков и доброжелателен, то становился дерзким, агрессивным, передразнивал мать, в разгар бешенства хотел убить ее, в чем впоследствии искренне раскаивался. С раннего возраста, с 6 лет, он стал крайне ипохон-

дричным: очень много внимания уделял своему здоровью, опасался микробов, боялся заразиться тем или иным заболеванием, летом одевался, как в холодное время года, — и это впоследствии станет предметом насмешек его одноклассников, а позже коллег и поклонников.

Следует отметить, что дед Гленна также был ипохондричен и даже на работу отправлялся с сумкой лекарств на все случаи жизни. Аналогичные особенности наблюдались и у Флоранс Гульд — матери Гленна, у которой, по словам современников, были слабые нервы, и она постоянно слишком назойливо заботилась о здоровье сына.

В семилетнем возрасте Гленн отказался посещать школу, настоял на домашнем обучении, так как, по его мнению, «необыкновенно чувствительная душа не может быть выставлена напоказ грубому вандализму, которым меня встретят сверстники». Через год он поступил во второй класс школы, среди школьников чувствовал себя неуютно, не проявлял интереса к большинству предметов, общественной деятельности, спорту.

Частые пропуски занятий Гленн объяснял спазмами в горле или невыносимой головной болью. Физически Гленн был хрупким, сутулым, осанка, по мнению окружающих, у него была ужасной.

Гленн очень любил животных, в доме у него жили собаки, кролики, золотые рыбки, попугай. Он говорил, что чувствует особую связь с животным миром, подбирал раненных животных, чтобы пристроить их в приют. Став взрослым, Гленн собирался после завершения карьеры пианиста покинуть город и организовать за городом приют для брошенных и старых животных — собак, коров и лошадей — и назвать этот приют «Щенячья ферма Гленна Гульда».

Музыкой Гленн стал интересоваться с трех лет, уже в этом возрасте обнаруживая абсолютный слух, мог правильно назвать ноту в пятизвучном аккорде. В раннем возрасте Гульд отмечал три особенности своего дарования: «способность к концентрации, абсолютный слух и музыкальную память». Мать Гленна была строгим преподавателем, она не позволяла кое-как играть пассажи и брать фальшивые ноты; воспитанная в Гленне точность и отчетливость игры сохранилась и в зрелом возрасте. Впервые Гульд появился на сцене в качестве музыканта в шестилетнем возрасте, он аккомпанировал своим родителям, которые пели дуэтом. В этом же

концерте он исполнил несколько собственных оригинальных фортепианных сочинений, которые заставили подозревать у него способность к сочинению музыки.

В дальнейшем музыкальное образование Гленна складывалось как из продолжения совершенствования игры на фортепиано, так и обучения композиции.

В 1940 г. в возрасте 8 лет Гленн поступил в консерваторию в Торонто, где через три года обучения сдал экзамены по классу фортепиано с высшими оценками, получив серебряную медаль. В эти же годы Гульд начал учиться игре на органе и очень быстро достиг высокого профессионального уровня.

В возрасте 11 лет Гленн начал свои занятия у знаменитого педагога и пианиста Альберто Герреро, в течение 9 лет Гульд занимался с этим замечательным педагогом, ставшим наставником Гульда и сделавшим очень многое для его развития как блестящего исполнителя с безукоризненным вкусом. Если до 15 лет репертуар Гульда исчерпывался классическими произведениями Баха, Куперена, Моцарта, то после прослушивания исполнения Хиндемита своего произведения «Художник Матисс» и концерта для скрипки Берга он открыл для себя современную музыку. В дальнейшем Герреро познакомил жителей Торонто и, разумеется, своего ученика, с музыкой Бартока, Дебюсси, Равеля, Мейо, Стравинского, Шенберга. От Герреро Гульд унаследовал аналитический подход к интерпретации музыкальных произведений.

В последующие годы, склоняясь к собственной интерпретации классических и современных произведений и получив международную известность, он утверждал, что его фортепианный стиль исполнения принадлежит ему самому, при этом приуменьшал значение своего учителя.

Далее последовал невероятный успех Гленна Гульда как пианиста, и уже в 15 лет он дает сольный концерт в консерватории Торонто, исполнив сочинения Баха, Гайдна, Бетховена, Мендельсона и Шопена. В том же году Гульд дал свой первый официальный сольный концерт в качестве профессионального пианиста, исполнив пять сонат Скарлатти, произведения Бетховена, Куперена, Листа и Мендельсона. Это был триумф, пресса отзывалась об исполнении Гульда как о возвышенном, изысканном и поэтичном, отмечалась также несвойственная юному возрасту исполнителя уверенность и современность интерпретаций.

Однако, наряду с высокой оценкой Гульда как пианиста, окружающие замечают ряд странностей: во время концертов он громко напевает, как будто находится у себя дома, обращают на себя внимание странные манипуляции с воротником и манжетами. Во время записи, несмотря на ужасающую жару, Гульд является в студию в пальто, кепке, шарфе и перчатках с кипой полотенец, бутылками родниковой воды, большим количеством пузырьков с таблетками различных назначений и особенным, сконструированным им самим стулом. Гленну нужны полотенца, так как прежде чем сесть за рояль, он опускает руки в горячую воду и держит их в ней в течение 20 минут. Нередко Гульд на эстраде появляется в разных носках, ботинках с развязанными шнурками.

Во время исполнения оркестровых пассажей он вертится на стуле, дергается, жестикулирует, пьет воду, «его обезьяньи гримасы могут нравиться поклонникам Элвиса Пресли, но они раздражают любителей классической музыки», — писала одна бельгийская газета. До концерта он никого не должен видеть за кулисами — это требование из его контракта. Гленн Гульд просил своих друзей и родственников никогда не присутствовать на его концертах, иногда он требовал, чтобы его близкие покинули город, и даже оплачивал их отъезд.

Вместе с этим за восемь первых лет работы со студией грамзаписи, с 1956 по 1964 г., он записал обширный баховский репертуар, концерты Гайдна, Бетховена, Моцарта и других композиторов, сопровождающиеся комментариями самого пианиста; это были программы «Бетховен» (1960), «Музыка в Советском Союзе», «Бах Гленна Гульда», «Рихард Штраус — личное мнение».

Критика жестко оценила эту сторону деятельности Гульда: «Гульд не умеет строить свою речь так, чтобы она была понятна аудитории, его тексты были сложными, многочасовыми, манера Гульда говорить с трудом воспринималась слушателями».

И тем не менее он был великим пианистом: Ван Клайберн мечтал о том, чтобы сыграть ему и получить его рекомендации, Святослав Рихтер, услышав в Москве его «Гольдберг-вариации», решил никогда не включать их в свой репертуар. Гленна Гульда считали одним из четырех самых великих пианистов в мире.

Оставив концертную деятельность ради студии звукозаписи, он пытался переориентировать свою личную жизнь: сняв фешенебельный особняк и поняв, что домашняя идиллия не для него, он переехал в квартиру на Парк-лейн, где жили в основном пенсионеры, и прожил там почти до конца своих дней. После отказа от концертной деятельности он записывает редко исполняемые произведения Баха, Генделя, Грига, Моцарта, а также Прокофьева, Хиндемита, Шенберга: у него появилась возможность глубже понять те произведения, к которым он обращался на концертах. Гульд пытался сочинить оперу, но его работа не продвинулась дальше эскиза.

«Технология — это искусство переделать мир так, чтобы с ним можно было уже не сталкиваться», — сказал Макс Фриш. Гульд исповедовал эту «технология»; большую часть времени он проводил в своей квартире, неухоженном жилище, плотные шторы в котором закрывали солнце. Он нагревал квартиру до 80 градусов по Фаренгейту и всегда держал окна закрытыми. Снял одежду, бросал ее на пол, она была помята и испачкана. Часто он был небрит, а свое имущество таскал за собой в мешках для мусора. Гульд был невероятно сосредоточен на своем здоровье, бесконечно жаловался на боли в суставах, ощущения в области позвоночника, дискомфорт в районе грудной клетки. Объяснял все это полученной в детстве травмой или особым положением тела во время игры на фортепиано. Дружью считали, что это чисто функциональные расстройства, так как боли и скованность в кистях рук возникали, по мнению Гульда, после употребления больших количеств соков и чая, а напряжение в шейных мышцах, когда он раз-

говаривал или смеялся. Беспокоили его также колики в желудке, доктор Персел настаивал на их нервном происхождении и рекомендовал успокоительные средства. Последние годы жизни он постоянно проверял уровень мочевой кислоты в крови, считал, что у него имеются камни в почках, и с недоверием воспринимал результаты исследований, не подтверждавших их существование. Один из докторов рекомендовал Гульдзу принимать нейролептические препараты для устранения тревожности, неприятных ощущений, панических атак и фобий. Вместе с этим страх серьезно заболеть никогда не покидал его. Он считал, что его здоровью угрожает опасность. Неоднократно Гульд заявлял, что страдает от спастического колита, судорог пищевода, и лечился от этого одновременно у трех докторов. Он постоянно опасался микробов в воде из-под крана, в толпе. Повсюду у него были разбросаны банки с дезинфицирующими аэрозолями, во время поездок он всегда брал их с собой.

Мировоззрение Гульда не было лишено мистицизма, он верил в сны и обсуждал их с друзьями и даже с журналистами. Он был невероятно суеверен — отменял концерт или авиаперелет, если у него появлялось предчувствие, что они принесут неудачу. Рассказывают, что мать Гульда также была склонна к мистицизму, она полагала, что ее сын был реинкарнацией, и в прошлой жизни был русским композитором, возможно, П.И. Чайковским. Гульд соглашался с диагнозом и назначенным ему лечением только в тех случаях, когда они совпадали с его собственной оценкой и мнением. Книжные полки его кабинета были заставлены медицинской литературой, энциклопедиями и справочниками. С возрастом он принимал все большее количество лекарств, не только выписываемых ему, но и тех, которые назначал себе сам. Иногда было неясно, шла ли речь о симптомах болезни или результатах чрезмерного употребления лекарств. У Гульда наблюдался также отчетливый психотический эпизод, описанный доктором Освальдом: пациент рассказывал, что слышит голоса, какие-то люди следят за ним с крыши соседнего дома, освещают его окна. Гульд перенес кабинет в другую комнату, так как ему не нравилось, как «это смотрит на него». Что такое «это», он не уточнял.

Ему была свойственна подозрительность. Увидев на улице смеющихся людей, он всегда полагал, что смеются над ним, над его внешним видом.

На протяжении всей жизни он жаловался на «изматывающие» приступы депрессии, что сопровождалось резким упадком сил, нежеланием работать и часто было причиной отмены концерта.

Гульд пришел в мир с руками изящными и красивыми, словно предназначенными для игры на фортепиано, недаром Артур Рубинштейн на вопрос, что бы ему хотелось, если пришлось бы прожить вторую жизнь, ответил: «...родиться с руками Гленна Гульда». Вместе с этим руки для Гульда были источником боли и беспокойства, он утверждал, что они страдают от плохого кровообращения, держал их в горячей воде, принимал различные средства. Он вел дневник, где целые тетради были посвящены проблемам физического и психологи-

ческого характера, часто в дневниках попадаются строки о разладе между разумом и руками. Гульд утверждал, что на фортепиано он играет не пальцами, а головой, а мнимые изменения в плече стоили ему многих лет тоски и беспокойства. «Проблема рук» рассматривалась его современниками и критиками по-разному: одни видели в этом неукоснительное, не всегда понятное окружающим стремление к совершенству, другие одно из проявлений ипохондрии или чисто психологическую проблему.

Последние годы жизни он все чаще говорил об отказе от исполнительской деятельности, о жизни вдали от города, создании «Щенячьей фермы» для больных и бездомных животных. Он всегда хотел жить за городом, в одиночестве, не чувствовал себя склонным к любовным отношениям. Мысли о смерти все больше и больше занимали его.

Летом 1982 г., незадолго до своей кончины, Гульд выглядел истощенным, уставшим, движения его были медленными и неуклюжими, у него появился ряд новых соматических жалоб и список недомоганий «от головы до ног». Бессонница и проблемы с памятью, усиление и появление новых разнообразных жалоб заставляли Гульда менять одного доктора за другим. За несколько месяцев ему было выписано более чем 2000 таблеток, и это были не невинные препараты.

В дальнейшем Гульд стал жаловаться на частую головную боль и онемение левой ноги. При исследовании ему был поставлен диагноз «нарушение мозгового кровообращения». Спутанность сознания и дезориентировка перемежались периодами ясного сознания. Впоследствии развилась кома, он был подключен к аппарату искусственного дыхания, однако в связи с констатацией смерти мозга аппаратура была отключена, и в 11 часов утра 30 сентября 1982 года Гленна Гульда не стало.

Гульд был похоронен на кладбище Маунт-плезант, недалеко от дома, на надгробной плите были выбиты даты рождения и смерти и первые три такта Гольдберг-вариации.

Особенности личности Гульда, его ипохондricность, склонность к депрессиям и неадекватным поступкам не могут заслонить образа великого музыканта, неповторимого пианиста, творчество которого нуждается в дальнейшем изучении и исследовании.

Концертная деятельность и особенно его работа в студии звукозаписи, участие в съемках фильмов и создание музыки к ним, бесконечное совершенствование в исполнении одних и тех же фортепианных произведений не могут не вызывать восхищение музыкантов и истинных поклонников творчества Гульда. И вновь нельзя не перечислить список имен композиторов, которым он посвятил свое бессмертное творчество: Бах, Бетховен, Гайдн, Моцарт, Гендель, Шуман, Лист, Брамс, Григ, Шопен, Рахманинов, Скрябин, Хиндемит и Шенберг.

Наряду с блестящим исполнением большинства фортепианных произведений, включение Гульдом в свой репертуар этюдов Шопена, си-минорной сонаты Листа, третьего концерта Рахманинова не принесло

ему успеха и понимания среди ценителей его пианистического искусства.

Не вызывает сомнений, что истинный талант, проявляющийся в сверхценном отношении к своему творчеству, ставшему целью и смыслом существования, преодолевает те или иные болезненные явления, постоянно или периодически наблюдаемые у творческой личности. Не может не вызвать восхищение и удивление то, как личность, с раннего детства несущая в себе ипохондрический радикал, который временами приобретал характер расстройств, близких к бреду, и пережив ряд тяжелых депрессий и даже психоз, не говоря уже об obsessions, иногда с парадоксальным и не всегда достаточно адекватным поведением, преодолевает эти явления и неуклонно движется к блестящему финалу своей творческой деятельности. Наверное, только одержимость, беззаветная любовь к музыке и сверхценное отношение к ней помогли преодолеть пианисту симптомы патологических состояний.

О психическом страдании Гульда, носящем, по-видимому, эндогенный характер, можно говорить с известной определенностью, однако, как и в других

случаях не вызывающей сомнения гениальности, вряд ли возможно оценивать историю жизни и болезни великого пианиста с помощью стандартных медицинских терминов.

Исследователь жизни и искусства Гленна Гульда Кевин Баззана писал: «Без сомнения, он был самым великим пианистом своего времени, к тому же наиболее одаренным от природы; это всегда будет способствовать наличию у него последователей и стремлению тем или иным образом подражать ему. И одновременно он был мощным коммуникатором, благодаря своим глубоко личным, иногда шокирующим и разрушительным, но всегда приковывающим внимание и увлекающим интерпретациям, которые он предлагал с полнейшим убеждением. Столь уникальные исполнения, наверное, будут звучать по-прежнему свежо и необычно, сохраняя способность привлекать все новых слушателей».

Это эссе, посвященное Гленну Гульду, хотелось бы закончить словами Мстислава Ростроповича: «Гений! Он знает то, чего мы не знаем» и Герберта фон Карояна: «Гленн Гульд создал стиль, открывающий путь в будущее».

Арнольд Пик (1851–1924)

92

Федорова Я.Б.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

В 2014 г. исполняется 90 лет со дня смерти Арнольда Пика, имя которого носит болезнь Пика. Арнольд Пик (Arnold Pick) родился 20 июля 1851 г. в городке Велке Мезиржичи в Моравии — одной из областей Чехии, которая в то время принадлежала Австро-Венгерской империи [3, 4, 6, 7]. Среднее образование он получил в гимназии Иглау, где был прекрасно подготовлен не только к дальнейшему изучению медицины, но и получил фундаментальные знания в области литературы и музыки, интерес к которым сохранял на протяжении всей своей последующей жизни [5]. Арнольд Пик окончил медицинский университет в Вене в 1875 г. в возрасте 24 лет. В период обучения в университете он прошел факультативный курс по структуре и организации психиатрических учреждений. Будучи студентом-медиком, А. Пик находился под влиянием научных интересов Теодора Мейнерта, в то время возглавлявшего департамент неврологии и психиатрии Венского университета.

С 1872 по 1874 г. А. Пик был ассистентом Т. Мейнерта. Примерно в это же время Карл Вернике, бывший на несколько лет старше А. Пика, проходил шестимесячное обучение у Т. Мейнерта, чьи основные интересы касались нейроанатомии. Научное влияние Т. Мейнерта было настолько велико, что сохранялось на протяжении всей научной деятельности обоих молодых ученых. После окончания Венского университета А. Пик прошел 6-месячный курс обучения в департаменте нейропсихиатрии в Берлине у Карла Вестфала, чьим ассистентом был Карл Вернике. Несмотря на то что А. Пик обучался в Австро-Венгерской империи, а К. Вернике в Пруссии, у молодых ученых было много тем для общения и взаимного обогащения представлениями и достижениями немецкоязычной науки.

С ноября 1875 по 1877 г. А. Пик работал в психиатрической больнице г. Велена, а с 1877 по 1880 г. — в психиатрической лечебнице Праги, которая была расположена в старинном помещении средневекового монастыря Святой Великомученицы Екатерины, башни которого сохранились и по сей день. Позднее в этой лечебнице располагался созданный еще в 1841 г. первый департамент нейропсихиатрии, который возглавлял Йозеф Риттер фон Ридель, основатель первого немецкого журнала психиатрии.

Как и многие ученые-медики того времени, А. Пик изучал клиническую неврологию, психиатрию и нейропатологию с нейроанатомией. В современном мире научная деятельность врачей является более узконаправленной и такой широкий спектр медицинских дисциплин редко бывает доступным и возможным. В июле 1878 г. А. Пик получил ученую степень по медицине после специализированного обучения на медицинском факультете Пражского университета.

В 1880 г. в городе Добржани, в 110 км от Праги, открылась новая психиатрическая клиника, в которой А. Пик сначала был назначен первым заместителем директора, а в последующем директором этого учреждения (1882–1886). В 1886 г. Арнольд Пик стал профессором в немецком университете Праги, а спустя несколько месяцев в возрасте 36 лет он был назначен руководителем кафедры психиатрии, приняв свой пост от Я. Фишеля. По данным архива Каролинум (Прага), известно, что первоначально на место руководителя этой кафедрой приглашали фон Краффт-Эббинга из австрийского Гра-

ца, однако тот занял руководящий пост в Вене. По воспоминаниям современников, Я. Фишель не создал кафедры с научными подходами, а психиатрия в то время рассматривалась другими факультетами как «неясная дисциплина» [5, 8]. Суеверия о психических заболеваниях были многочисленными, бытовала даже идея, что общение студентов-медиков и психически больных людей может оказаться вредным и для тех и для других. Именно в это время А. Пик достаточно быстро организовал динамично развивающуюся кафедру, основываясь на достижениях научных исследований и современных методах заботы о пациентах, снискав при этом репутацию отличного врача. А. Пик был заинтересован в изучении нейроанатомии и невропатологии в первую очередь как невропатолог, а не как психиатр. В одном из писем в министерство образования Пик просит признать его профессором по дисциплине невропатологии в дополнение к психиатрии. В университете Праги официальным языком инструкций и преподавания был немецкий, так же, как это было во всех административных учреждениях. В конце XIX века на фоне подъема национального самосознания по инициативе чешских депутатов в Императорском совете Вены в 1882 г. был принят новый законопроект о создании в Праге чешского университета. Медицинский факультет Пражского университета после реорганизации сохранил все свои подразделения с преподаванием и ведением документации на чешском языке.

Впоследствии А. Пик стал одним из ведущих ученых в области неврологии, невропатологии и психиатрии. Им опубликовано, по разным данным, от 280 до 350 печатных работ [5, 6], в любом случае такое количество публикаций в то время было беспрецедентным. Большинство его работ были посвящены афазии, апраксии, агнозии, расстройствам памяти, сознания и многим другим темам, например таким, как поведенческая неврология. Количество работ А. Пика, посвященных расстройствам когнитивной деятельности, превышает число работ К. Вернике, возможно, отчасти потому, что А. Пик прожил дольше своего коллеги, погибшего в возрасте 45 лет (1905 г.) в результате дорожно-транспортной аварии.

Первоначально А. Пик использовал классификацию афазий, предложенную К. Вернике, но в дальнейшем его научные интересы были сосредоточены на грамматических нарушениях речи. Он начал публиковать серию статей об аграмматизме, однако этот цикл работ не был завершен. В первом томе «Die agrammatischen Sprachstörungen» А. Пик использовал и психологические, и лингвистические представления об афазии. Именно он первым ввел термин «аграмматизм» и в это понятие включил не только нарушение синтаксиса, но и общие нарушения использования языка, полагая, что аграмматические нарушения речи являются основой афатических расстройств [5, 6]. Он выделял две формы аграмматизма: височную и лобную. В представлении А. Пика височная форма характеризуется дефектами синтаксиса, ускоренным темпом речи, неправильными окончаниями, приставками и суффиксами. Лобный вариант определяется произнесением только существи-

тельных, как в телеграмме, и без использования синтаксических элементов. Термин «аграмматизм» стал широко использоваться лингвистами того времени, занимавшимися нарушениями речи. А. Пик подчеркивал необходимость лингвистических объяснений феномена афазии, хотя некоторые лингвисты расценивали это как отступление от концепции К. Вернике и даже упрекали Пика в холизме [8]. Научные идеи Пика были частично связаны с концепцией Х. Джексона, который предполагал, что афазия является неспособностью высказать свои суждения. Как можно видеть, его понимание расстройств речи очень похоже на современные представления об афатических нарушениях.

А. Пик описал последовательность когнитивных стадий, полагая, что этап мыслительной деятельности предваряет использование языка, в отличие от первоначального формулирования слов, тем самым ученый-невролог предвосхитил современные лингвистические концепции процесса словообразования. Он даже вернулся к тому, что назвал ранее психической позицией (*mental attitude*), когда мышление описывалось им как еще недифференцированное. Второй этап представлялся им как дифференцирование мыслей, а третий — уже как построение схемы фразы. Только такое формулирование, по мнению А. Пика, завершается выбором слов. А. Пик также предостерегал от чрезмерного упрощения в наблюдении афатических явлений: «Аномальные ответы не раскрывают элементы, из которых речь строится».

Широта научной деятельности А. Пика поражает — от микроскопического изучения центрального канала спинного мозга до истерических психозов. Он проводил экспериментальные работы по изучению системы зрения у собак и излагал свои соображения о консультировании родственников психически больных. А. Пик первым описал редупликативную парамнезию (*reduplicative paramnesia*), используя термин, который позже был применен для обозначения синдрома Капгра. Совместно со своим другом и коллегой О. Калером он написал несколько работ о патологической анатомии центральной нервной системы. Многие из работ А. Пика являлись тематическими отчетами, касающимися нейропсихологии и поведенческой неврологии. Он был одним из первых, кто дал описания зрительных галлюцинаций, микрографии и палилалии, написал несколько важных работ об апраксии и афазии. А. Пик описал пучки волокон в продолговатом мозге (расслоения Пика). Его книга по невропатологии была важной вехой в этой области. Описанные А. Пиком расстройства стали эпонимами, например зрительные галлюцинации Пика (*Pick visual hallucinations*) и болезнь Пика — как особая форма пресенильной деменции с поведенческими симптомами вследствие фокальной атрофии.

В 1892 г. А. Пик сделал сообщение о 71-летнем пациенте, у которого в течение 2 лет отмечалось прогрессирующее слабоумие, поведенческие нарушения и нарастающая афазия. Постмортально в мозге этого пациента была обнаружена асимметричная фокальная височная атрофия, отличающаяся от диффузной атрофии при

болезни Альцгеймера. Это состояние, описанное А. Пиком как «взаимоотношение между сенильной атрофией мозга и афазией», часто принимали за болезнь Альцгеймера или сосудистую деменцию. В дальнейшем Пик опубликовал еще три статьи, в которых он описывал пациентов с тяжелой афазией и апраксией, имеющих «прогрессивную ограниченную атрофию в головном мозге». Он считал, что эти пациенты страдают атипичным вариантом старческого слабоумия.

В 1911 г. Алоис Альцгеймер привел результаты проведенных им микроскопических исследований, которые в последующем стали ассоциировать с болезнью Пика: гибель нейронов, межклеточный отек (спонгиоз) и разрастание астроцитарной нейроглии (глиоз) в лобной и височной коре, аргентофильные гранулы в цитоплазме нейронов, вытесняющие ядро из тела клетки (тельца Пика), и отекшие нейроны (клетки Пика) в отсутствие нейрофибрилярных клубков и бляшек [2]. Он указал на сочетание их с локальной мозговой атрофией в области лобных и височных долей.

Предположение о том, что описанная А. Пиком деменция представляет собой самостоятельную в нозологическом отношении клиническую форму, впервые высказал Richter (1918) [1], а голландский невропатолог А. Ганс в 1922 г. предложил назвать данную клиническую форму болезнью Пика.

Научная известность А. Пика распространилась далеко за пределы немецкоязычного медицинского и научного сообщества. По рекомендации Х. Джексона А. Пик написал несколько статей в англоязычных научных изданиях. Сам Х. Джексон много писал о А. Пике и популяризировал его работы в Великобритании. А. Пик общался с лингвистами, переписывался со многими ведущими неврологами своего времени. В числе друзей А. Пика были такие представители интеллектуальной элиты Праги, как Эрнст Мах, физик Фридрих Йодль, философ Штейнах, биолог и физиолог Сауер. В его доме в Праге было огромное количество книг на многих языках мира, занимавших все пространство от пола до потолка. А. Пик любил слушать классическую музыку, современники описывали его как «благородного, чрезмерно скромного, но бесстрашного человека, в сущности спокойной безмятежности» [3, 4].

А. Пик в течение одного года был деканом медицинского факультета университета Праги (1891–1892), что являлось стандартной практикой в немецких университетах. Современники отмечали, что Пик предпочитал клиническую работу административной деятельности. В 1907 г. он был удостоен звания Hofrat (надворный советник). После написания нескольких статей о когнитивных последствиях военных травм Пик вышел в отставку в 1921 г. Последние годы его жизни были омрачены тяжелыми заболеваниями: он потерял зрение в результате катаракты и отслойки сетчатки, на одном глазу было произведено оперативное вмешательство по удалению глазного яблока. Также была проведена операция по удалению почечного камня, которая прошла со многими осложнениями. В 1924 г. в возрасте 73 лет А. Пик умер от септических осложнений еще одной операции.

Многие ученики А. Пика продолжили его работу. Среди них Отто Зиттиг — невролог, занимавшийся поведенческими расстройствами, автор известных работ по апраксии. После смерти А. Пика он редактировал его работы по афазиям, которые стали доступны в английском переводе.

Обзор оригинальных статей А. Пика и многих его преемников позволяет предположить, что его вклад в развитие неврологии и психиатрии гораздо больше, чем было до сих пор известно. Далеко не полный список работ А. Пика включает следующие наиболее важные труды:

- 1) *Pick A. Über die beziehungen der senilen hirnatrophy zur aphasia // Prager Medicinische Wochenschrift. — 1892. — Bd. 17. — S. 165–167;*
- 2) *Pick A. On the study of the true tumors of the optic nerve // Brain. — 1901. — P. 502–508;*
- 3) *Pick A. Senile hirnatrophy als grundlage von Herderscheinungen // Wien Klin Wschr. — 1901. — Bd. 14. — S. 403–404;*
- 4) *Pick A. Ueber Agrammatismus als Folge von Herdkrankung // Z. Heilk. — 1902. — Bd. 23. — S. 82–90;*
- 5) *Pick A. Clinical studies, I: on 'dreamy mental states' as a permanent condition in epileptics, II: on the pathologically protracted duration of impressions on the senses as a cause of various disturbances of the sensory perception and especially of the sight, III: on reduplicative paramnesia // Brain. — 1903. — Vol. 26. — P. 242–267;*
- 6) *Pick A. Zur symptomatologie der linksseitigen schläfenlappenatrophy // Monatschr. Psychiat. Neurol. — 1904. — Bd. 16. — S. 378–388 (Trans. Hist. Psychiat. — 1997. — Bd. 8. — S. 149–159);*
- 7) *Pick A. Ueber einen weiteren Symptomenkomplex im Rahmen der Dementia senilis, bedingt durch umschriebene stärkere Hirnatrophie (gemischte Apraxie): Vortrag, gehalten im Wiener Vereine für Psychiatrie und Neurologie // Monatsschr. Psychiatr. — 1906. — Bd. 19. — S. 97–108;*
- 8) *Pick A. On the localisation of agrammatismus // Rev. Neurol. Psychiatry. — 1909. — Vol. 7. — P. 757–762;*
- 9) *Pick A. Über das Sprachverständnis: Drei Vorträge. — Leipzig, Germany: Barth, 1909;*
- 10) *Pick A. Die agrammatischen Sprachstörungen: Studien zur psychologischen Grundlegung der Aphasielehre. — Berlin, Germany: J. Springer, 1913;*
- 11) *Pick A., Brown J.W., trans. Aphasia. — Springfield, III: Charles C. Thomas Publisher, 1973.*

Арнольд Пик был всемирно известным ученым, в работах которого произошла гармоничная интеграция неврологии, психиатрии и невропатологии, что явилось одним из основных вкладов немецкой медицины на рубеже XIX и XX веков. В настоящее время Арнольда Пика считают родоначальником современной поведенческой неврологии. Болезнь Пика, или асимметричная височная фокальная атрофия (описанная первоначально А. Пиком), признана в последние годы гораздо более распространенным заболеванием, чем считалось ранее.

ЛИТЕРАТУРА

1. Руководство по психиатрии в двух томах / Под ред. академика РАМН А.С. Тиганова. — М.: Медицина, 1999. — Т. 2. — С. 98–105.
2. *Alzheimer A.* Uber eigenartige Krankheitsfalle des spateren Alters // *Z. Neural.* — 1911. — Bd. 4. — S. 356–385.
3. *Brown M.R.* Arnold Pick (1851–1924) // In: *The Founders of Neurology* / Ed. W. Haymaker. — Springfield, III: Charles C. Thomas Publisher, 1953. — P. 202–204.
4. *Brown M.R.* Arnold Pick // In: *The founders of neurology* / Eds. W. Haymaker, F. Schiller. — 2nd ed. — Springfield: Thomas, 1970. — P. 358–362.
5. *Kertesz A., Kalvach P.* Arnold Pick and German neuropsychiatry in Prague // *Arch. Neurology.* — 1996. — Vol. 53. — P. 935–938.
6. *Pearce J.M.* Historical note. Pick's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 74. — P. 169.
7. *Todman D.* Arnold Pick (1851–1924) and Pick's disease: a historical perspective // *Neurodegenerative Disease.* — 2009. — Vol. 6 (Proceedings of the AD/PD Conference 2009 in Prague).
8. *Vondraček V.* Lekar Date Vzpomina [A Physician Recollects] (1920–1938). — Prague, Czechoslovakia: Avicenum, 1977.

Федорова Яна Борисовна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: yfedorova@yandex.ru

Памяти Мэллы Яковлевны Цуцульковской

14 октября 2014 г. в возрасте 90 лет после внезапной кратковременной болезни ушла из жизни профессор, доктор медицинских наук Мэлла Яковлевна Цуцульковская, крупнейший и широко известный отечественный ученый-психиатр, старейший сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН.

Воспитанная в лучших традициях отечественной клинической психиатрии, будучи одним из ярких представителей и достойным продолжателем основных положений научной школы академика АМН СССР А.В. Снежневского, Мэлла Яковлевна внесла уникальный вклад в дальнейшее развитие отечественной психиатрической науки, при жизни получив высокую оценку и признание авторитетных представителей научной психиатрии у нас в стране и за рубежом. Ею разработано и научно обосновано самостоятельное направление

в области изучения возрастных аспектов психиатрии — психиатрия юношеского возраста, в создание которой она внесла все свои знания, врачебный опыт, отменные организаторские способности, определив новизну и актуальность этой проблемы, ее перспективность и огромное медико-социальное практическое значение для подростково-юношеского контингента пациентов и психиатрии в целом.

Мэлла Яковлевна окончила школу с похвальной грамотой в условиях первых лет Великой Отечественной войны, будучи в эвакуации, 2 года работала на заводе лаборантом, в 1943 г. поступила во 2-й Московский медицинский институт, который окончила в 1948 г., с отличием защитив диплом врача. В том же году она поступила в аспирантуру Института судебной психиатрии им. проф. В.П. Сербского, где написала и в 1954 г. защитила кандидатскую диссертацию «Клиника и судебно-психиатрическое значение ранних форм сифилиса мозга». Всю свою последующую профессиональную жизнь Мэлла Яковлевна посвятила служению психиатрии: по окончании аспирантуры она в течение 8 лет работала врачом в ПНД и психоневрологической больнице № 4 им. П.Б. Ганнушкина. Будучи практическим врачом, она уже проводила исследовательскую работу по вопросам нейролептической терапии шизофрении в условиях ПНД. В последующем научная работа стала основной в профессиональной жизни Мэллы Яковлевны: с 1960 г. она младший, а затем старший научный сотрудник Института психиатрии МЗ РСФСР. В 1962 г. Мэлла Яковлевна стала сотрудником Института психиатрии АМН СССР (ныне НЦПЗ РАМН), где она бессменно проработала более 50 лет, сначала в должности старшего научного сотрудника, с 1987 г. ведущим научным сотрудником, а с 1991 г. главным научным сотрудником клиники шизофрении, которую в то время возглавлял проф. Р.А. Наджаров. В последующем Мэлла Яковлевна возглавляла научную группу отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний (зав. отделом — академик РАН А.С. Тиганов). В 1990 г. ей присвоено звание профессора.

На всех этапах своей научной карьеры в НЦПЗ РАМН она являлась фактическим руководителем и главным исполнителем тематического научного плана по исследованию психических заболеваний юношеского возраста. Ею лично и под ее научным руководством

изучены и описаны клинические разновидности юношеской шизофрении, впервые выделено и введено понятие особого вида ее динамики в форме специфических возрастных пубертатных приступов (шубов), обоснована роль возрастного фактора в формировании их затяжного течения и специфической возрастной синдромальной картины, в особенностях прогноза. Ею создана когорта катамнестических больных (более 700 человек), прослеженных на протяжении нескольких десятилетий при изучении отдаленных этапов течения заболевания, его исходов и вопросов социально-трудовой адаптации пациентов.

Огромный опыт наблюдения и лечения больных юношеского возраста, собранный обширный клинический материал проанализированы и обобщены Мэллой Яковлевной в докторской диссертации «Особенности клиники непрерывно текущей шизофрении, начавшейся в подростковом и юношеском возрасте» (1968 г.). Результаты совместных исследований разрабатываемой проблемы в руководимой ею группе отражены в серии публикаций и диссертаций, выполненных под ее научным руководством или при ее консультативном участии (23 кандидатских и 6 докторских диссертаций). Мэлла Яковлевна — автор около 200 научных работ, двух монографий, глав в двух изданиях руководства по психиатрии для врачей, статьи по неотложной психиатрической помощи в БМЭ, рецензий на книги зарубежных и отечественных авторов. При личном участии Мэллы Яковлевны и под ее непосредственным научным руководством проведены уникальные исследования по разработке актуальных проблем систематики эндогенных психических заболеваний и пограничных состояний юношеского возраста, разработаны вопросы психопатологии, клиники, патогенеза и прогноза этих нозологических единиц, их возрастной специфичности в юношеском периоде онтогенеза, получили развитие терапевтические, экспертные и социально-реабилитационные основы этой проблемы.

Мэлла Яковлевна была активным участником государственной программы по разработке новых и усовершенствованию существующих методов ранней диагностики эндогенных и пограничных психических расстройств, фармакологических методов лечения и профилактической помощи допризывным и призывным контингентам. Она стала организатором и куратором постоянно действующего семинара «Современные аспекты клинических, экспертных и социальных проблем подростково-юношеской психиатрии», нацеленного на повышение уровня подготовки подростковых психиатров в ПНД, психиатрических больниц, призывных комиссий РВК и экспертов-психиатров амбулаторных и стационарных военно-призывных комиссий РВК Минобороны РФ. Результаты ее научных исследований были учтены на практике при пересмотре и уточнении расписания болезней, утвержденного для решения экспертных вопросов годности к военной службе лиц допризывного и призывного возраста.

В течение многих лет Мэлла Яковлевна была сопредседателем секции психического здоровья допризывного

и призывного контингента страны, а затем заместителем председателя проблемной комиссии «Психическое здоровье детей и подростков» в рамках межведомственного научного совета по проблемам психического здоровья при академии медицинских наук «Основные психические заболевания».

Научная деятельность Мэллы Яковлевны не ограничивалась рамками сугубо клинических исследований. По инициативе Мэллы Яковлевны и при ее участии впервые в руководимой ею научной группе в рамках международного сотрудничества стали проводиться широкие клинко-биологические, клинко-патопсихологические исследования по изучению клинко-патогенетических закономерностей психического инфантилизма, преморбидных характеристик, прогноза, течения и эффективности терапии эндогенных заболеваний, было развернуто клиническое и фармакокинетическое изучение новых психотропных средств. По предложению Мэллы Яковлевны и при ее активном участии впервые с помощью анализа ЭВМ-данных проведено статистически достоверное математическое моделирование особенностей синдрообразования, стереотипов развития и их частоты при разновидностях юношеской шизофрении.

Мэлла Яковлевна прожила долгую, достойную и заслуживающую уважения жизнь, на ее жизненном пути было много трудностей, которые она умело преодолевала, всегда честно, с полной отдачей сил и знаний выполняла свои обязанности. Будучи от природы весьма одаренным, широко эрудированным, профессионально образованным человеком, она постоянно пополняла свои профессиональные знания, была в курсе всех новейших достижений в психиатрии, профессионально рецензировала труды других исследователей и оппонировала им, дискутировала по поводу содержания и методологии их исследований. При этом она оставалась неизменно доброжелательной, безотказно стремилась помочь авторам советом, рекомендациями по улучшению содержания и путей обоснования их научных положений.

В рамках созданного ею направления в психиатрии — изучения возрастной специфичности психических заболеваний юношеского возраста — М.Я. Цуцельковская воспитала целую плеяду специалистов в сфере научной и практической психиатрии, которые успешно трудятся как в НЦПЗ РАМН, так и в других медицинских учреждениях нашей страны и за ее пределами. Высокий профессионализм и научная добросовестность Мэллы Яковлевны, ее несомненные деловые качества и организаторский талант, инициативность в сочетании с неизменной доброжелательностью к окружающим, умением принимать мудрые решения, стремлением создать комфортную рабочую атмосферу в коллективе снискали ей при жизни глубокое уважение и искреннюю любовь сотрудников, учеников, врачей ПНД и психиатрических больниц, больных, которым она никогда не отказывала в консультативной и лечебной помощи.

Заслуги профессора М.Я. Цуцельковской перед отечественной наукой отмечены правительственными

наградами («Отличник здравоохранения», медали), почетной грамотой Президиума РАМН. Ее безупречная требовательность к себе и своим обязанностям будет всегда служить примером творческого отношения к своей профессии и вдохновенного служения ей.

Коллектив Научного центра психического здоровья РАМН и психиатрическая общественность глубоко

скорбят по поводу невосполнимой утраты в связи с кончиной Мэлли Яковлевны Цуцельковской и выражают искренние соболезнования ее родным и близким. Добрая память о ней и ее светлый образ навсегда сохранятся в сердцах ее коллег, учеников, друзей.

Актуальные вопросы диагностики расстройства аутистического спектра и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии)

¹ Гаджиева Н.Р., ² Павличенко А.В., ³ Кабоснидзе К.Е.

¹ Азербайджанский медицинский университет, Баку

² Российский национальный исследовательский медицинский университет, Москва

³ Клиническая больница № 5, Тбилиси



Данный обзор подготовлен по материалам конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (октябрь 2013 г., Барселона) участниками образовательной программы ВПА «Восточно-европейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» специально для психиатрических журналов зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy — «EEE WPA-Servier Academy»). Приведены новые данные относительно нейробиологии расстройств аутистического спектра и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) в сравнительно-возрастном аспекте, а также терапии этих состояний.

Ключевые слова: аутизм; СДВГ у детей и взрослых; конгресс ECNP 2013.

This publication provides an overview of materials 26th ECNP Congress in Barcelona (October 5–9, 2013) concerning some issues of child and adolescent psychiatry. It has been presented some new findings of neurobiology of Autistic spectrum Disorder and ADHD in children and adults as well as new treatment strategies.

Keywords: autism; ADHD in children and adults; Congress ECNP 2013.

РАССТРОЙСТВА АУТИСТИЧЕСКОГО СПЕКТРА У ДЕТЕЙ И ПОДРОСТКОВ

Как известно, в DSM-V были отменены отдельные аутистические расстройства (синдром Аспергера, синдром Ретта, детское расстройство дезинтеграции) и вместо них выделено «аутистическое расстройство спектра» (*autism spectrum disorder*), которое рассматривается как группа состояний, связанных с патологией нервно-психического развития, мультифакторной генетической этиологией и различными клиническими симптомами. В связи с этим задача описать общие нейрональные системы, вовлеченные в патогенез расстройств аутистического спектра (РАС), представляется чрезвычайно актуальной и сложной. Ряд доказательств, полученных в последнее время на основе изучения животных моделей и данных гистохимии, свидетельствуют о том, что этиология РАС включает атипический синаптогенез и морфологические изменения в спинном мозге, дисбаланс процессов возбуждения и торможения и нарушения нейронных связей, причем как между отдельными областями головного мозга, так и мозгом в целом. Поэтому на повестке дня стоит задача попытаться выделить специфичные нейровизуализационные маркеры болезни, которые вместе с генетическими и гистологическими признаками могут иметь определенную «трансляционную» ценность, т.е. могут помочь в диагностике этой распространенной психической патологии. Вопросам расстройств аутистического спектра на площадках ведущего психиатрического форума Европы было уделено немало внимания. Ниже приводятся основные положения докладов, отражающих последние достижения в этой области.

Доклад **Christine Ecker** (Великобритания) был посвящен **новым нейровизуализационным подходам в диагностике РАС**. Новый метод, использующий пять морфологических параметров, включая объемные и геометрические характеристики головного мозга, а также так называемые опорные векторы (SVM), позволяет построить «нейровизуализационный паттерн» лиц с РАС (чувствительность и специфичность метода составляет 90 и 80% соответственно). Несмотря на то что в пределах расстройств аутистического спектра данные параметры могут варьировать, с помощью этого метода можно дифференцировать лиц с РАС от пациентов с другой психической патологией (шизофрения, СДВГ). Кроме того, результаты проведенного исследования подтверждают гипотезу о том, что нейроанатомические изменения при РАС носят многомерный характер и влияют на различные корковые функции. Эти открытия, сделанные с помощью пространственных нейровизуализационных методов и последних генетических достижений, позволяют по-новому взглянуть на многофакторную этиологию заболевания.

Сообщение **Jeffrey Glennon** (Нидерланды) было посвящено достижениям в области поиска **различных биомаркеров РАС в сравнительно-возрастном аспекте**. Известно, что первые симптомы РАС появляются в возрасте до трех лет и характеризуются основной триадой: социальные нарушения, коммуникационные проблемы и стереотипное поведение. Клинические признаки РАС в дальнейшем могут измениться. В частности, было показано, что по мере взросления тяжесть симптомов и поведенческие нарушения, как правило, уменьшаются, что приводит к улучшению социального функционирования лиц с РАС в подростковом

и взрослом возрасте. В исследованиях десятилетней давности было показано, что уже у детей двух-четырех лет можно обнаружить снижение функциональной активности (по сравнению с контрольной группой) тех областей головного мозга, которые отвечают за социальные и когнитивные навыки, а также функцию внимания. В дальнейшем изменения находят и в других областях коры головного мозга (например, отвечающих за моторные функции, социальную когницию), которые, по-видимому, лежат в основе клинических и поведенческих симптомов при РАС.

До настоящего времени было выполнено лишь несколько исследований, в которых пытались выделить молекулярные и генетические маркеры РАС в зависимости от возраста больных. В частности, в одной работе изучались возрастные изменения экспрессии генов в префронтальной коре с помощью анализа уровня мРНК умерших лиц с РАС. На основе этих данных в будущем,

по-видимому, можно будет идентифицировать конкретные признаки и симптомы, которые могут стать фармакологическими мишенями для действия лекарств. На моделях мышей с РАС были выделены некоторые синаптические изменения: уменьшение числа протеинов постсинаптических рецепторов; уменьшение постсинаптической плотности; снижение числа дендритных шипиков и разветвления дендритов; ослабление сигналов; увеличение размеров полосатого тела (рис. 1). Что же касается конкретных генов, вовлеченных в патогенез ASD, то лишь некоторые из них (Neurorexin-1, CNTNAP2, OXTR, AVPR1A) изучались в контексте связи с поведенческими, когнитивными и нейровизуализационными изменениями при РАС. Также было показано, что уровень мозгового нейротрофического фактора (BDNF) у детей 0–9 лет значительно ниже, чем у детей с РАС, которым было больше 10 лет, в то время как у здоровых детей возрастных различий уровня BDNF найдено

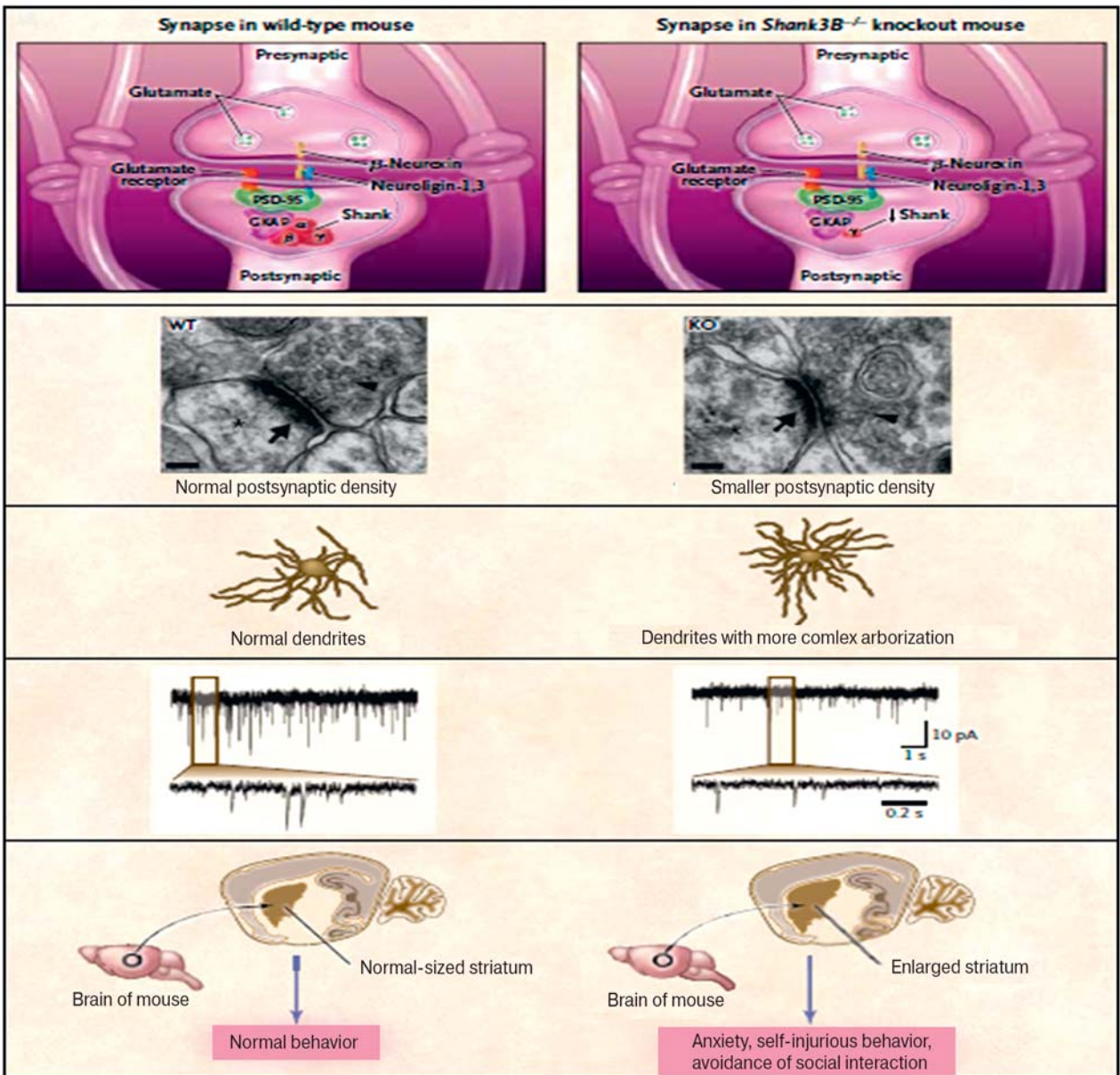


Рис. 1. Синаптические изменения при РАС (на животной модели) (адаптир. из Herbert M.R., 2013)

не было. В другом исследовании было обнаружено, что концентрация N-ацетиласпартата в лобной коре у детей с РАС заметно понижена, что может отражать увеличение обмена веществ в митохондриях и связано со стереотипным поведением и снижением социальной активности.

Главной целью исследования докладчика (J. Glennon) с коллегами из Института когнитивных наук и поведения в г. Нймеген (Нидерланды) было изучение изменения лабораторных показателей у детей с РАС разного возраста. Всего в исследование вошло 37 детей с РАС и 37 детей без РАС, сопоставимых по полу, возрасту, ИМТ и другим показателям, которые условно были разделены на три возрастные группы (4–9, 9–13, 13–18 лет). С помощью различных лабораторных методик (преимущественно иммуноферментных) у детей с РАС были выявлены статистически достоверные изменения уровня девяти белков по сравнению с детьми контрольной группы (в скобках даны значения p): белок Тамма–Хорсфолла — мочевой гликопротеид (0,004), интерлейкин-3 (0,01), фактор Виллебранда (0,023), интерлейкин-12 — субъединица р40 (0,025), тирозинкиназа (0,033), фактор некроза опухоли β (0,034), интерлейкин-13 (0,038), хемотаксический для макрофагов белок (0,042), фактор стволовых клеток (0,05).

Доклад **Martha Herbert** (США) был посвящен **реви-зии концепции аутизма в последние годы («Аутизм: от статичного генетического дефекта до концепции динамического взаимодействия генов и факторов внешней среды»)**. В течение 10 лет (1997–2007) диагностика РАС в США увеличилась почти в 6 раз, что особенно заметно на фоне относительно стабильного числа других психических расстройств детского возраста (рис. 2). Последние достижения в области изучения расстройств аутистического спектра сильно отличаются от

того, что предсказывали ученые еще 10–15 лет назад. В настоящее время исследователи начинают осознавать сложность изучаемой проблемы: в патогенезе РАС вовлечено не несколько, а сотни генов, не только генетические причины, но и факторы окружающей среды, не только нейроны, но и глиальные клетки, не только патология головного мозга, но и более общие патофизиологические изменения (рис. 3). Аутизм может появиться у маленьких детей, чьи психосоциальные и сенсорные функции не обнаруживали какой-либо патологии, а многие признаки могут варьировать по тяжести как на протяжении короткого времени, так и в долговременной перспективе. Хотя ранее многие факторы рассматривались в качестве основных «причин» РАС, само понятие «причина» неоднозначно в контексте РАС и часто понимается по-разному. В качестве основного кандидата на роль «причины» поведенческого фенотипа РАС называлось нарушение электрофизиологической активности, которое, в свою очередь, часто связывают как с генетическими, так и физиологическими факторами. Кроме того, митохондриальная дисфункция, приводящая к изменению синаптических взаимодействий и нейрональных сетей, может быть связана с внешними и физиологическими изменениями, с одной стороны, и генетическими факторами — с другой. «Аутизм» может также возникнуть в связи с нарушениями электрофизиологической активности, связанными с метаболическими и иммунными дисфункциями и клеточной патологией.

Доклад **Antonio Persico** (Италия) был посвящен **новым фармакологическим мишеням терапии РАС**. Было отмечено, что РАС представляют собой сложные, полиэтиологические состояния с полигенным типом наследования и комплексным взаимодействием генетических факторов и факторов внешней среды. Изуче-

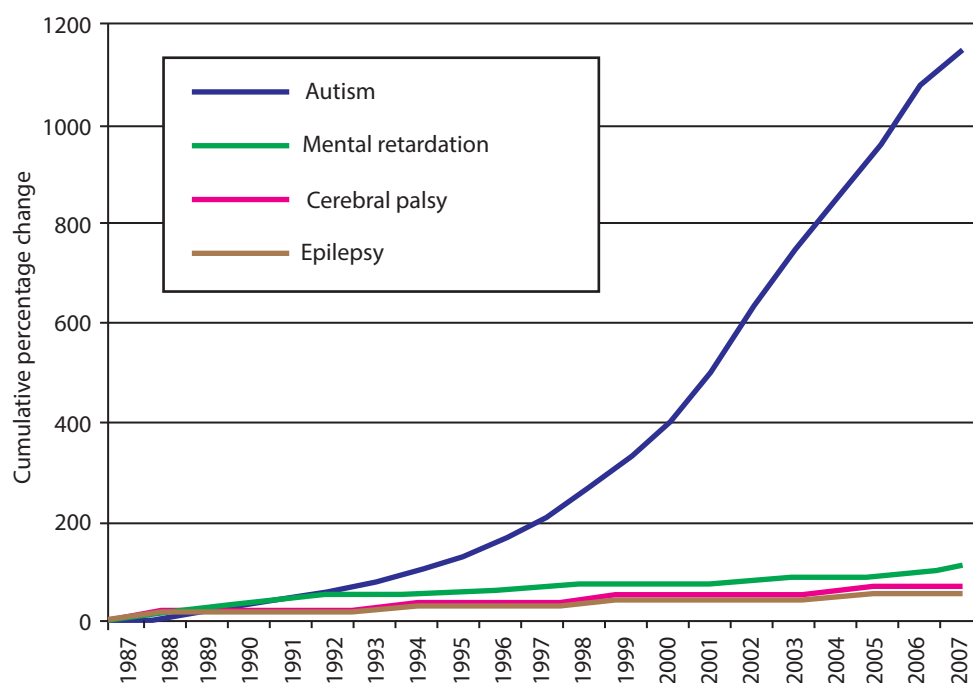


Рис. 2. Распространенность психических расстройств, наиболее часто встречающихся в детском возрасте в США

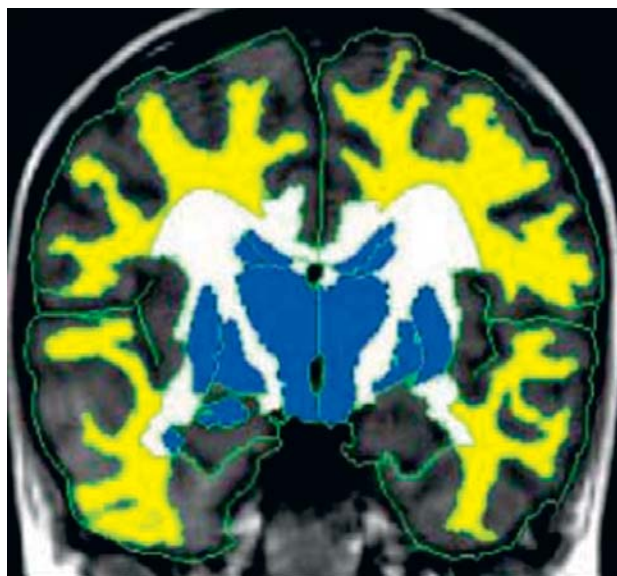


Рис. 3. Области головного мозга, вовлеченные в развитие расстройств аутистического спектра (выделены синим)

ние и выделение биомаркеров преследует следующие цели: 1) предсказать риск развития психоза до начала клинических симптомов; 2) помочь поставить диагноз на ранней стадии болезни; 3) предположить динамику развития заболевания; 4) предсказать ответ на терапию; 5) определить биологически гомогенные группы больных; 6) выделить группы пациентов с высокой вероятностью возникновения тяжелых побочных реакций в ответ на прием ПАВ. В настоящее время такие широкоизвестные маркеры РАС, как гиперсеротонинемия и макроцефалия, определяются лишь в 25–41 и 18% случаев. В то же время при различных состояниях в рамках РАС сейчас активно изучают несколько молекулярных мишеней: IGF-1 при синдроме Ретта, антагонисты mGluR5-рецепторов при синдроме Fragile-X, ингибиторы mTOR при аутизме (Ehninger, 2011). Персонализированная молекулярная терапия, без сомнения, представляет собой самую многообещающую долговременную цель генетических исследований и изучения биомаркеров при РАС.

ПРОБЛЕМА СИНДРОМА ДЕФИЦИТА ВНИМАНИЯ И ГИПЕРАКТИВНОСТИ В СРАВНИТЕЛЬНО-ВОЗРАСТНОМ АСПЕКТЕ

Доктор **Fernandes Cubillo** (Великобритания) представила доклад «**Стойкие мозговые нарушения при СДВГ у взрослых**». Было отмечено, что хотя СДВГ традиционно рассматривается как детская патология, в настоящее время уже доказано, что во взрослом возрасте симптомы заболевания сохраняются у 65% больных, а общая распространенность достигает 3–4% всей популяции. С возрастом симптомы СДВГ меняются, в частности, уменьшается удельный вес гиперактивности, в то время как проблемы с вниманием и импульсивность остаются. В DSM-V изменено число признаков, которые необходимы для диагностики расстройства, их описание и возраст начала. Это сделано в первую очередь

для того, чтобы улучшить диагностику СДВГ у взрослых в общей практике. С помощью методов нейровизуализации удалось обнаружить некоторые морфологические различия у взрослых и детей, страдающих СДВГ, коррелирующие с клиническими симптомами. В частности, было показано, что при СДВГ у детей в патологический процесс вовлечено несколько регионов мозга, в первую очередь подкорковые ядра и в меньшей степени префронтальная кора, височно-париетальные области и мозжечок. Метаанализ структурных изменений в мозге, выявленных с помощью МРТ-исследований показывает, что изменения в подкорковых ядрах с возрастом нивелируются и у взрослых изменения в этой области уже не обнаруживаются. В других исследованиях показано, что у взрослых с СДВГ сохраняются изменения в лобной коре. С другой стороны, функциональные МРТ-исследования говорят о том, что когнитивные проблемы, связанные с изменениями в коре, полосатом теле и мозжечке, удивительным образом схожи как у взрослых, так и у детей, а изменения корковых функций демонстрируют устойчивость во времени. Исключение, правда, составляет патология подкорковых ядер, которая отмечается в детстве и обуславливает, с одной стороны, трудности при выполнении задач на изучение функции внимания (главным образом его дефицит), а с другой — свидетельствует о том, что СДВГ у взрослых представляет собой более легкую форму заболевания, по крайней мере, на уровне мозговой патологии. В то же время стоит подчеркнуть, что СДВГ — это не просто изменения в какой-то конкретной области, но в первую очередь патология корково-стриато-мозжечковых сетей. В нескольких исследованиях была четко установлена патология лобной коры у взрослых с СДВГ. Последнее обстоятельство говорит о том, что изменения в нейрональных сетях на уровне подкорковых ядер, по-видимому, могут редуцироваться в случае стойких изменений в корковой области. В качестве гипотезы можно предположить, что у тех детей с СДВГ, которые в дальнейшем выздоравливают, в патологический процесс преимущественно вовлечены подкорковые ядра, в то время как при локализации патологии в области лобной коры болезнь может сохраниться.

Известно, что подкорковые ядра иннервируются дофамином, уровень которого у детей с СДВГ обычно понижен, а лечение агонистами дофамина (стимуляторы) может повысить его уровень, особенно в области подкорковых ядер. Таким образом, тот факт, что стимуляторы улучшают дофаминовую проводимость в подкорковых ядрах, которые преимущественно поражены у детей с СДВГ, позволяет предположить, что данная группа препаратов более эффективна у детей, чем у взрослых с СДВГ. Кроме того, данные, полученные на основе позитронно-эмиссионной томографии, свидетельствуют о том, что головной мозг постепенно адаптируется к терапии стимуляторами и их эффективность в ходе длительного приема снижается. К сожалению, ученые еще не могут предсказать вероятность сохранения конкретных психопатологических признаков СДВГ во взрослой жизни, но дальнейшие исследования

должны помочь определить эти риски. Несколько катанестических исследований СДВГ свидетельствуют о том, что структура мозга и социальное функционирование тех лиц, которые находятся в состоянии ремиссии, больше напоминают здоровых людей, чем тех, у кого СДВГ сохраняется. К тому же было показано, что пациенты, у которых длительное время персистируют определенные симптомы СДВГ (в частности, патология внимания), характеризуются большей плотностью коры. Дальнейшие проспективные катанестические исследования СДВГ должны помочь идентифицировать те клинические признаки, которые ассоциируются с сохранением или ослаблением симптомов и когнитивным функционированием, с одной стороны, и со структурными и функциональными нарушениями при СДВГ у взрослых — с другой. Они также помогут понять роль коморбидных расстройств, в том числе злоупотребления ПАВ, в поддержании симптомов и глубине их проявления, а также прояснить роль лекарственных средств в отношении возможностей нормализации патологического процесса. Только тогда, когда мы сможем понять механизмы, лежащие в основе сохранения симптомов СДВГ в подростковом и зрелом возрасте, мы будем способны построить лучшую стратегию лечения.

Ведущий немецкий специалист в области СДВГ **Esther Sobansky** (Германия) представила доклад «**Новые перспективы лечения СДВГ у взрослых**». Было отмечено, что, подобно другим расстройствам, длительное существование СДВГ ассоциируется с высокой вероятностью появления коморбидных заболеваний: риск возникновения любого другого психического расстройства (главным образом депрессии, тревоги, злоупотребления ПАВ) при СДВГ достигает 77,1%, что почти в 2 раза выше, чем в популяции в целом (40%). Кроме того, для взрослых с СДВГ характерно поведение, которое может быть потенциально опасно для жизни (быстрая езда на автомобиле, увлечение экстремальными видами спорта).

Фармакотерапия СДВГ у взрослых всеми доступными на рынке препаратами, включая стимуляторы и другие лекарственные средства, оказалась эффективной (величина эффекта до 1) в отношении как основных, так и облигатных признаков расстройства, в частности эмоциональной дисрегуляции и проблем со сном. Кроме того, у пациентов, которые ранее получали лекарственные средства, в последующем были достаточно эффективны психотерапевтические интервенции. Также было показано, что фармакотерапия может улучшать психосоциальное функционирование лиц с СДВГ и уменьшать их склонность к риску. Однако с учетом высокой коморбидности СДВГ необходимы исследования, направленные на выработку оптимальной стратегии и оценки терапии в реальных условиях. В будущем необходимо включать в исследование те группы лиц с СДВГ, которые

редко изучаются, в частности пациентов, находящихся в тюрьмах, у которых распространенность СДВГ крайне высока, а лечение они, как правило, не получают.

Постерное сообщение **David Coghill** (Великобритания) было посвящено **влиянию препарата *lisdexamfetamine dimesylate (LDX)* на исходы СДВГ у детей и подростков**. Основной целью исследования явилось оценка влияния LDX (III фаза исследования) на качество жизни детей и взрослых с СДВГ. Исследование продолжалось семь недель и полностью его завершили 317 пациентов с СДВГ в возрасте от 6 до 17 лет. В ходе двойного слепого плацебоконтролируемого исследования, в котором приняли участие ученые десяти европейских стран, было показано, что LDX хорошо переносится и является эффективным лекарственным средством в отношении редукации основных психопатологических симптомов расстройства. К тому же он улучшает ежедневное функционирование и качество жизни детей с СДВГ. Изучение нескольких опросников, в том числе заполняемых родителями пациентов, показало, что наиболее эффективен (статистически достоверно) препарат оказался в отношении следующих сфер жизни: обучение и школа, семья, общественная деятельность, склонность к риску.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ основных докладов 26-го конгресса ECNP в Барселоне, посвященных вопросам детской психиатрии, показывает, что фокус исследований все больше и больше сосредотачивается на изучении двух психических расстройств этого возрастного периода: расстройства аутистического спектра и синдром дефицита внимания и гиперактивности. Ревизия данных состояний в DSM-V в первую очередь коснулась сравнительно-возрастных аспектов заболеваний, что нашло отражение и в материалах конгресса. В ходе клинических и экспериментальных исследований, в том числе с привлечением животных моделей, генетики и методов нейровизуализации, пытаются понять, какие признаки предрасполагают к появлению конкретных симптомов заболевания и сохранению расстройств во взрослом возрасте. Мультифакторная природа РАС и СДВГ, с одной стороны, и сложность патогенетических механизмов, вовлеченных в их развитие, — с другой, по-видимому, замедляют существенный прогресс в этой области и поиск новых подходов к терапии. В то же время появляется все больше и больше данных, свидетельствующих о том, что РАС и СДВГ являются не просто совокупностью определенных клинических симптомов и психологических характеристик, но представляют собой болезни в традиционном, крепелиновском смысле, имеющие определенное единство этиопатогенетических механизмов, клинических симптомов и исходов.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Coghill D.* Health-related quality of life outcomes in a long-term study of lisdexamfetamine dimesylate in children and

adolescents with ADHD // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.

2. *Cubillo F.* Persistence of brain deficits in Adult ADHD // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
3. *Ecker C.* New neuroimaging approaches in autism spectrum disorders // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
4. *Ehninger D.* Rapamycin for treating tuberous sclerosis and autism spectrum disorders // Trends Mol. Med. — Vol. 17. — P. 78–87.
5. *Glennon J.* Matching preclinical and clinical studies: the translational challenge // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
6. *Herbert M.* Autism: from static genetic brain defect to dynamic gene-environment modulated pathophysiology // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
7. *Herbert M.R.* Autism: from static genetic brain defect to dynamic gene-environment modulated pathophysiology // Chapter 10 of Genetic Explanations: Sense and Nonsense / Eds. S. Krinsky, J. Gruber. — Harvard University Press, 2013. — P. 122–146.
8. *Persico A.* Biomarkers and new target drugs in autism spectrum disorders // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
9. *Sobansky E.* Psychopharmacological treatments for adults with ADHD: new findings // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
10. *Coghill D.* Health-related quality of life outcomes in a long-term study of lisdexamfetamine dimesylate in children and adolescents with ADHD // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.
11. *Carucci S.* Growth On stimulant medication: effects in children with ADHD // 26th Congress European College of Neuropsychopharmacology.

Гаджиева Нармин — Азербайджанский государственный университет, кафедра психиатрии, Баку

E-mail: nar_gad@mail.ru

Павличенко Алексей Викторович — кандидат медицинских наук, доцент кафедры психиатрии и медицинской биологии РНИМУ имени Н.И. Пирогова, Москва

E-mail: apavlichenko76@gmail.com

Кабоснидзе Коба — заведующий детским отделением клинической больницы № 5, Тбилиси

E-mail: kabosnidze@yahoo.com

УДК 616.89

Расширение дофаминовой гипотезы: современные тенденции в биологической терапии шизофрении (обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии, 5–9 октября 2013 г., Барселона, Испания)

Алфимов П.В.¹, Симонян В.Г.²¹ ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России, отдел терапии психических заболеваний, Москва² Психиатрический медицинский центр Минздрава Армении, Клиника первого психотического эпизода, Ереван

105

Данный обзор подготовлен по материалам конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (октябрь 2013 г., Барселона) участниками образовательной программы ВПА «Восточно-европейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» специально для психиатрических журналов зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy — «EEE WPA-Servier Academy»). Приведены общие сведения об эволюции дофаминовой гипотезы и краткий обзор симпозиума «За пределами дофаминовой блокады — новые перспективы в терапии шизофрении», прошедшего под председательством М. Davidson (Израиль) и А. Meyer-Lindenberg (Германия) 7 октября 2013 г.

Ключевые слова: дофаминовая гипотеза; психофармакотерапия; новые лекарственные средства; шизофрения; 26-й конгресс ECNP.

This paper provides an overview of the materials of the 26th Congress of the European College of Neuropsychopharmacology (5–9 October 2013, Barcelona, Spain). Authors provide an overview of the evolution of the dopamine hypothesis and a brief description of the reports presented during symposium «Beyond dopamine blockade — new perspective in the treatment of schizophrenia» held under the chairmanship of prof. M. Davidson (Israel) and prof. A. Meyer-Lindenberg (Germany) on October 7, 2013.

Keywords: dopamine hypothesis; psychopharmacotherapy; novel treatments; schizophrenia; 26th ECNP Congress.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

- АПВП — антипсихотики второго поколения
 АППП — антипсихотики первого поколения
 ВПА — Всемирная психиатрическая ассоциация
 ГАМК — гамма-аминомасляная кислота
 МРС — магнитно-резонансная спектроскопия
 ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
 РКИ — рандомизированное контролируемое исследование
 СО — среднее квадратическое отклонение
 ECNP — Европейская коллегия нейропсихофармакологии
 МССВ — консенсусная батарея когнитивных тестов MATRIX
 НАС — N-ацетилцистеин
 NIMH — Национальный институт психического здоровья США
 NMDA — N-метил-D-аспартат
 ОСИ — общий когнитивный индекс
 PANSS — шкала позитивных и негативных синдромов
 ScoRS — оценка функций, связанных с когнитивными нарушениями при шизофрении

Понимание того, что дофамин играет важную роль в патофизиологии шизофрении, появилось в научной среде после работ J. Delay и P. Deniker о клиническом применении хлорпромазина [9], а также после программных публикаций А. Carlsson и М. Lindqvist [3, 4], в которых была показана способность антипсихотиков усиливать метаболизм дофамина в головном мозге жи-

вотных, а также приведены сведения об антипсихотических свойствах резерпина, который блокирует обратный захват дофамина и других моноаминов. В дальнейшем были получены данные о способности психостимуляторов (в частности, амфетамина, который увеличивает концентрацию дофамина в синаптической щели) провоцировать психотическую симптоматику [12]. Окончательная «кристаллизация» дофаминовой гипотезы произошла в 1970-е годы после появления большого числа новых антипсихотиков и подтверждения связи между собственно антипсихотическим эффектом и их аффинитетом к дофаминовым рецепторам [7, 16, 17]. В то время усилия исследователей были ориентированы на практику — блокирование нейротрансмиссии на дофаминовых рецепторах [18] и соответствующий терапевтический эффект без какой-либо привязки к доменам симптоматики (позитивным и негативным симптомам), генетическим и нейровизуализационным данным, которых в то время еще не существовало.

В 1991 г. в своей программной статье К. Davis и соавт. предприняли попытку пересмотра дофаминовой гипотезы. Авторы проанализировали имеющиеся на тот момент данные нейровизуализационных (в том числе радиоизотопных) исследований на животных, а также сведения о концентрации метаболитов дофамина в различных биологических средах и предложили следующее функциональное и симптоматическое разделение: негативная симптоматика обусловлена «гиподофаминергией» в префронтальной коре, а позитивная симптоматика — «гипердофаминергией» в подкорковых структурах, в частности в стриатуме и других

образованиях лимбической системы. Обозначены терапевтические мишени: дофаминовые рецепторы в префронтальной коре и подкорковых структурах (в первую очередь D_2 -рецепторы). Кроме того, показано их реципрокное взаимодействие — повреждение терминалей дофаминовых нейронов в префронтальной коре приводит к увеличению концентрации дофамина и его метаболитов, а также плотности D_2 -рецепторов в стриатуме [14], а введение D_1 -агониста в префронтальные зоны, наоборот, приводит к уменьшению концентрации метаболитов дофамина в стриатуме [15]. В дальнейшем концепция «фронтальной гиподофаминергии» подверглась критике, так как по мере поступления новых данных стало очевидно, что патологические процессы в коре гораздо сложнее, чем простое редуционистское «ослабление дофаминовой трансмиссии» [7]. Основные терапевтические мишени при шизофрении в соответствии с предложенной К. Davis модернизированной дофаминовой гипотезой в упрощенном виде приведены на рис. 1.

Предполагается, что классические антипсихотики (полные антагонисты D_2 -рецепторов) блокируют дофаминовую нейротрансмиссию в мезолимбическом пути и этим самым подавляют позитивные симптомы. При этом соответствующий дофаминблокирующий эффект в корковых структурах может отвечать за развитие вторичных негативных симптомов. В настоящее время не получено обнадеживающих данных о способности ка-

ких-либо лекарственных средств (например, частичных $D_{2/3}$ -агонистов, D_1 -агонистов) редуцировать первичную негативную симптоматику. Тем не менее есть данные о дезингибирующем и прокогнитивном эффектах некоторых антипсихотиков второго поколения (частичных агонистов $D_{2/3}$ -рецепторов, средствах с серотонинергическим эффектом и др.). Обзор данной тематики не входит в задачи настоящей публикации.

В 2000-х годах коллектив британских авторов под руководством О. Howes и S. Karim проанализировал большой объем клинических, нейровизуализационных, нейропсихологических, генетических и других данных, опубликованных за последние 15 лет, и представил обновленную (третью) версию дофаминовой гипотезы. В первую очередь переработке подверглась «гипердофаминергическая» часть гипотезы, связанная с продуктивными симптомами. Во-первых, фокус внимания сместился с *постсинаптических* D_2 -рецепторов на *пресинаптические* механизмы регуляции дофаминового обмена, а именно пресинаптические синтез, выброс и транспорт этого нейромедиатора. Предполагается, что антипсихотики не только блокируют *постсинаптическую* дофаминовую нейротрансмиссию, подавляя продуктивную симптоматику, но и парадоксальным образом усиливают способность к синтезу дофамина, блокируют *пресинаптические* D_2 -ауторецепторы. Вероятно, этим можно объяснить высокую тяжесть и скорость нарастания позитивной симптоматики после внезапной отмены

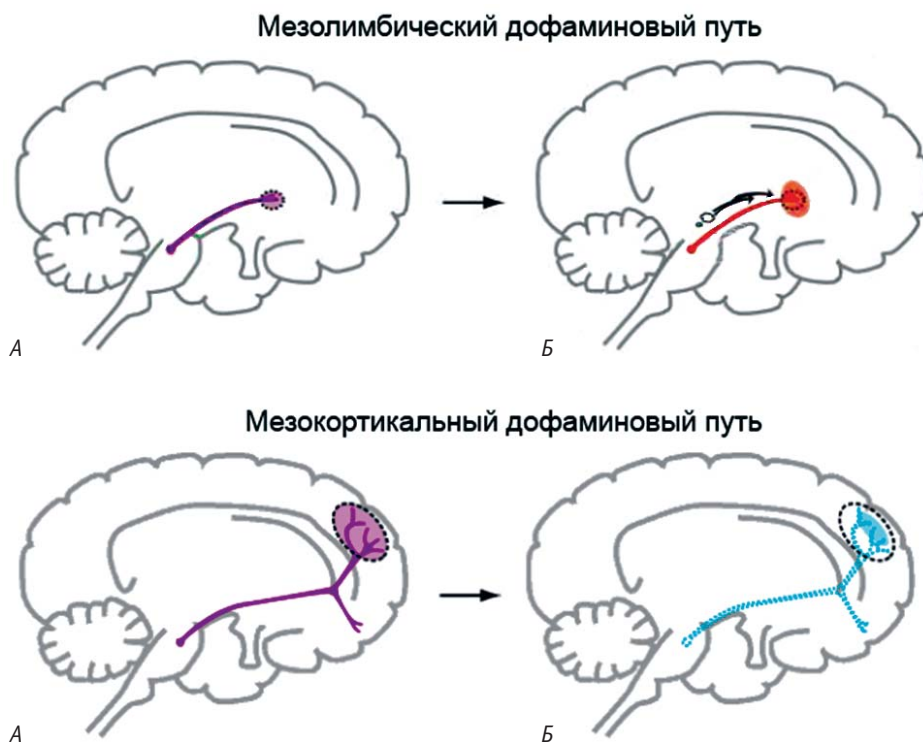


Рис. 1. Мезолимбический и мезокортикальный пути в норме (А) и при шизофрении (Б) (адаптировано из Stahl S., 2008).

В верхней части рисунка представлен мезолимбический дофаминовый путь, берущий начало в вентральной покрышечной области ствола мозга и направляющийся к прилежащему ядру в вентральном стриатуме. Предполагается, что гиперактивность этого дофаминового пути приводит к развитию позитивной (галлюцинаторно-бредовой) симптоматики (обозначено красным в правой части рисунка). В нижней части рисунка представлен мезокортикальный дофаминовый путь, направляющийся из вентральной покрышечной области ствола мозга в префронтальную кору (в частности, в ее дорсолатеральный отдел). Предполагается, что гипоактивность этого пути приводит к развитию негативных и когнитивных симптомов шизофрении (обозначено синим пунктиром в правой части рисунка)

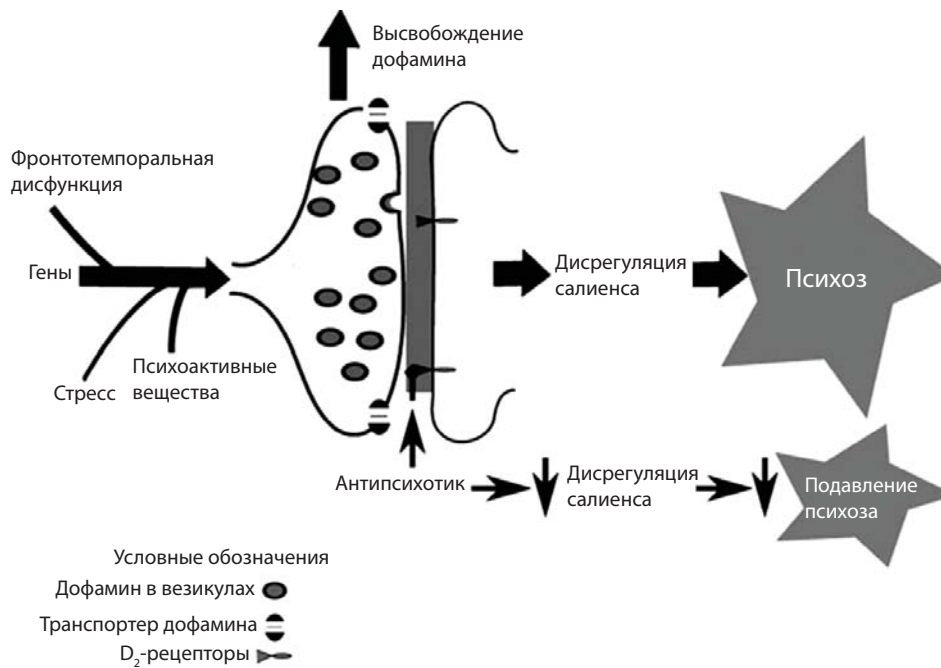


Рис. 2. «Третья версия» дофаминовой гипотезы [10].

На рисунке схематически представлено синаптическое соединение дофаминергических нейронов в стриатуме. Предполагается, что факторы внешней среды, генетические дефекты, фронтотемпоральная дисфункция и др. приводят к усилению синтеза дофамина и его выброса в синаптическую щель. Гипердофаминергия приводит к дисрегуляции салиенса, что, в свою очередь, ведет к развитию психотических симптомов. Традиционные антипсихотики подавляют психоз, блокируя постсинаптические D₂-рецепторы

терапии (по сравнению со спонтанной эскалацией позитивных симптомов). Во-вторых, авторы связали описанную пресинаптическую дисрегуляцию в стриатуме с более узким понятием «психоза при шизофрении» (или «предрасположенности к психозу»), но не с шизофренией в целом как с комплексным нозологическим конструктом. Наконец, авторы интегрировали в свою модель концепцию «дисрегуляции салиенса» [20], т.е. феномен «нарушения избирательной фильтрации информации», или «синдром сверхвключаемости объектов восприятия» [1], который может лежать в основе развития продуктивной симптоматики. Кроме того, поставлена под сомнение прямая связь между «гиподофаминергией» в префронтальной коре и негативными и когнитивными симптомами. Предполагается, что когнитивные и негативные симптомы развиваются гораздо раньше психоза — они опосредуются различными медиаторными системами и нейроанатомическими областями (в том числе префронтальной корой) и в совокупности с различными неблагоприятными факторами (генетическими, средовыми) приводят к стриарной дофаминовой дисрегуляции и манифестации психоза (рис. 2).

В 1990-х годах после начала широкого внедрения в практику антипсихотиков второго поколения (АПВП) основополагающая роль дофаминовой нейротрансмиссии в патофизиологии шизофрении подверглась сомнению. Эталонный АПВП клозапин обладает мощным глобальным антипсихотическим эффектом и самым широким спектром рецепторной активности среди всех известных психотропных средств [19]. При этом клозапин и другие АПВП, в частности оланзапин и кветиапин,

имеют достаточно слабый аффинитет к дофаминовым рецепторам. В качестве иллюстрации в табл. 1 приведены сравнительные профили рецепторной активности клозапина (эталонного АПВП) и галоперидола (эталонного антипсихотика первого поколения [АППП]). Константа связывания K_i отражает аффинитет к рецептору (чем меньше K_i , тем выше аффинитет).

Эта особенность АПВП подтолкнула исследователей к изучению других рецепторных систем головного мозга, в частности серотониновой, каннабиноидной, системы вставочных ГАМКергических нейронов, системы NMDA-рецепторов, холинергической и др. В 2007 г.

Таблица 1

Сравнительный профиль рецепторной активности клозапина и галоперидола (адаптировано из Collier A., Arranz M. и соавт., 2004; приведены данные не по всем рецепторам)

Рецептор	Клозапин (K_i , нмоль/л)	Галоперидол (K_i , нмоль/л)
D ₂	83	1,3
D ₃	200	3,2
D ₄	20	2,3
5-HT _{1A}	6,46	> 1000
5-HT _{2C}	8,6	> 1000
5-HT ₃	95	> 1000
5-HT ₆	11	6000
H ₁	23	> 1000

в ведущем научном журнале Nature Medicine была опубликована обзорная статья D. Weinberger с провокационным названием «Антипсихотики прощаются с дофамином», которая была посвящена экспериментальному препарату LY2140023 — агонисту метаботропных рецепторов к глутамату mGluR2/3. Этот препарат показал положительные результаты в пилотных исследованиях на малых группах больных, однако после получения отрицательных данных в отношении *собственно антипсихотической активности* в испытаниях III фазы программа по исследованию препарата была свернута компанией-изготовителем (2012). При планировании новых исследований «недофаминовых антипсихотиков» многие ученые стали делать упор на отдельных доменах симптоматики, использовать дизайн адьювантной (дополнительной) терапии и изучать ограниченные когорты пациентов (например, пациентов с преобладанием негативных симптомов).

На 26-м конгрессе Европейской коллегии нейрорепсихофармакологии (ECNP), прошедшем 5–9 октября 2013 г. в Барселоне (Испания), представлено большое число сообщений о преклинических и клинических испытаниях новых лекарственных средств с различным механизмом действия. В задачи настоящей публикации не входил подробный обзор результатов отдельных, подчас еще не завершенных терапевтических исследований. Ниже приведены краткое содержание основных докладов и ряд важных теоретических соображений, представленных на симпозиуме «За пределами дофаминовой блокады — новые перспективы в терапии шизофрении» под председательством M. Davidson (Израиль) и A. Meyer-Lindenberg (Германия), 7 октября 2013 г.

В обзорном докладе «**Парадигма единого заболевания служит препятствием для разработки новых методов лечения шизофрении**» (Arango C., Испания) автор сконцентрировал внимание аудитории на современных диагностических концепциях шизофрении. В современных диагностических критериях среди всех доменов психопатологической симптоматики особое внимание уделяется продуктивным симптомам. При этом показано, что негативные и когнитивные нарушения имеют сложные (в том числе недофаминовые) нейробиологические механизмы, не имеют очевидной связи с психозом и имеют большую прогностическую ценность в отношении социального и клинического исхода. В течение последних 60 лет разработано большое число антипсихотиков (в первую очередь традиционных дофаминовых антагонистов — АППП), эффективно подавляющих психотические симптомы. АПВП имеют более благоприятный профиль безопасности и переносимости, однако не имеют преимуществ в отношении позитивных симптомов, а их эффективность в других сферах симптоматики неочевидна. Автор утверждает, что для разработки эффективных терапевтических инструментов нужны новые диагностические парадигмы, стоящие на стыке клинических и фундаментальных нейронаук. Лишь в последнее десятилетие стали появляться данные об эффективных недофаминовых средствах с прицельным воздействием на негативные и когнитив-

ные симптомы. Наиболее перспективными для изучения представляются следующие лекарственные средства: глутаматергические препараты (метаботропные агонисты глутамата, ингибиторы транспортера глицина, средства, влияющие на синтез и высвобождение D-серина и глутатиона, и др.), холинергические средства, нейростероиды, окситоцин, миноциклин (тетрациклиновый антибиотик, способный подавлять неспецифическое воспаление в головном мозге) и парциальные дофаминовые агонисты. Автор полагает, что психиатрам нужно взять пример с «соматической» медицины, в которой многие лекарственные средства имеют таргетное (направленное) действие на отдельные звенья патогенеза, т.е. симптомы-мишени вне строгих рамок отдельных нозологических категорий. Кроме того, пристальное внимание стоит обратить на этапность терапии и изучить возможность лечения «уязвимости к психозу», т.е. состояний с высоким риском развития психоза (вторичная профилактика шизофрении).

Доклад «**Новые механизмы лечения негативных симптомов — первоначальный успех и почва для дальнейших исследований**» M. Berk (Австралия) был посвящен адьювантной терапии с помощью N-ацетилцистеина (НАС). Автор привел ряд доказательств «воспалительной гипотезы шизофрении», а именно сведения о том, что в патогенезе шизофрении (в первую очередь негативных симптомов) могут участвовать процессы свободнорадикального окисления, воспалительная митохондриальная дисфункция и нарушение функции нейтрофилов. НАС является предшественником глутатиона, модулирует обмен глутамата, обладает противовоспалительными свойствами, предотвращает митохондриальную дисфункцию, усиливает нейрогенез и выживаемость нейронов при стрессе. В рандомизированных контролируемых испытаниях (РКИ) показана ограниченная эффективность НАС при биполярном расстройстве, аутизме, никотиновой и других зависимостях, депрессии и навязчивостях. Автор привел результаты РКИ на относительно крупной популяции больных шизофренией ($n = 140$), в котором НАС в дозе 1 г/сут использовался в качестве адьювантного средства к имеющейся стабильной терапии антипсихотиком [2]. Умеренная эффективность показана по негативной подшкале PANSS, общему баллу PANSS и различным конечным точкам социального и личностного функционирования (социальное взаимодействие, мотивация, реактивность настроения, самообслуживание). В отношении стойких психопатологических феноменов, а именно слуховых галлюцинаций, бредовых идей величия, социальной изоляции и дистимии, не показано значимых межгрупповых различий. При этом показана хорошая переносимость терапии и некоторая редукция акатизии в группе НАС. Имеющиеся данные о роли глутамата и N-ацетиласпартата в «воспалительной гипотезе шизофрении» позволяют предполагать, что НАС является многообещающим терапевтическим инструментом, прицельно направленным на дефицитарную симптоматику.

В докладе упомянутого выше O. Howes (Великобритания), одного из соавторов обновленной дофамино-

вой гипотезы, «К вопросу о разработке новых средств лечения рефрактерной шизофрении — результаты ПЭТ- и МРС-исследований» подчеркивалось, что при терапевтической резистентности у больных шизофренией отсутствует очевидная пресинаптическая дофаминовая патология и дополнительная дофаминовая блокада неэффективна. Также приведены краткие сведения об усилении глутаматергической нейротрансмиссии в системе вставочных ГАМКергических нейронов (клеток-канделябров) и связанном ослаблении глутаматергической нейротрансмиссии в пирамидальных клетках. Подчеркивается, что в настоящее время неизвестно, является ли этот феномен компенсаторным механизмом или звеном патогенеза шизофрении. Кроме того, в настоящее время неизвестно, играет ли какую-либо роль в развитии психоза взаимосвязь между глутаматергическими и дофаминергическими системами. Предполагается, что глутаматергическая дисфункция может лежать в основе терапевтической резистентности и стойкой дефицитарной симптоматики. Автор представил результаты нейровизуализационного исследования в группах больных с хорошим реагированием на терапию ($n = 15$), больных с рефрактерными (резистентными) симптомами ($n = 15$) и здоровых добровольцев ($n = 15$), а также результаты исследования больных с продромальными признаками психоза ($n = 16$) с последующим 3-летним наблюдением. Все участники обследовались методами ПЭТ с использованием радиоизотопа $[18\text{ F}]\text{-ДОФА}$ (для определения K_i — в качестве показателя пресинаптической способности к синтезу дофамина) и МРС для регистрации глутаматергической активности. Обнаружено, что в группе резистентных больных имеет место значительно более низкая пресинаптическая способность к синтезу дофамина по сравнению с группой больных, хорошо реагирующих на терапию: средняя K_i (CO) = 0,013 (0,0013) и 0,014 (0,0014) соответственно; размер эффекта = 1,11, $p = 0,02$. Кроме того, показано значительное увеличение соотношения Glu/Cr^1 в группе резистентных больных. В исследовании пациентов с продромальными симптомами показано изменение интегрального показателя соотношения глутаматергической и дофаминергической активности между группой пациентов, у которых впоследствии развился психоз, и контрольной группой ($r = -0,6$, $p = 0,03$ в сравнении с $r = 0,04$, $p = 0,9$ соответственно). Усиление способности к синтезу дофамина в этом исследовании коррелировало с более высокой тяжестью субклинических бредовых симптомов ($F = 4,0$, $p < 0,05$). Полученные данные свидетельствуют о наличии «двусторонней» связи между дофаминергическими и глутаматергическими нарушениями и являются почвой для будущих исследований, направленных на выявление различных нейробиологических подтипов шизофрении.

В докладе D. Hilt (сотрудница фармкомпания из США) «Агонисты никотиновых альфа-7-рецепторов

в качестве прокогнитивной терапии — доказательство концепции и будущие исследования» приведены сведения о прокогнитивных эффектах нового препарата EVP-6124, агониста α_7 -никотиновых рецепторов к ацетилхолину (N-A7A). В этом относительно крупном ($n = 319$) РКИ фазы IIb также использован дизайн адьювантной терапии — добавление двух разных доз (0,3 и 1 мг) прокогнитивного агента EVP-6124 к существующей стабильной терапии антипсихотиком. В качестве мер оценки использовался балл OCI (общий когнитивный индекс), нейропсихологическая батарея MATRICS Consensus Cognitive Battery (MCCB), подшкалы PANSS и шкала SCoRS (оценка функций, связанных с когнитивными нарушениями при шизофрении). Представлены положительные результаты: в группе 0,3 мг EVP-6124 отмечалось значительное преимущество над плацебо по показателю OCI ($p = 0,05$), в обеих группах активной терапии отмечалось небольшое преимущество по общему баллу MCCB ($p = 0,009$). В группе 1 мг активного препарата также отмечалось преимущество над плацебо по негативной подшкале PANSS ($p = 0,028$), а также по функциональному показателю SCoRS ($p = 0,065$). Получив обнадеживающие результаты, авторы исследования запустили III фазу клинического испытания этого препарата.

На момент подготовки настоящей публикации на веб-сайте *clinicaltrials.gov* (база данных клинических исследований национальных институтов здравоохранения США) зарегистрировано 146 продолжающихся терапевтических исследований шизофрении 0, I, II и III фазы, при этом 113 из них — это фармакотерапевтические исследования. Среди них 21 исследование посвящено уже зарегистрированным антипсихотикам второго поколения (луразидон, азенапин, илоперидон, палиперидон, рисперидон, арипипразол), применяемым по новым показаниям; 92 исследования представляют собой преклинические и клинические испытания экспериментальных молекул с различным механизмом действия (ABT-126, 3-2,4-диметоксбензилиден, ALKS 9072, AQW051, DAR-100A, DMXB-A-SR, EVP-6124, LY500307, MP-214, NW-3509a, брекспипразол, элтопразин и др.) в виде монотерапии и адьювантной терапии, а также известных лекарственных и психоактивных веществ и пищевых добавок (каннабидиол, D-серин, саркозин, окситоцин, симвастатин, фосфатидилхолин, инсулин и др.) в виде адьювантной терапии в различных клинических сценариях шизофрении. Эти данные являются приближенными (в поиск не вошли недавно завершённые и не зарегистрированные в США исследования), однако они дают представление об общей картине, которая скорее оптимистична. В связи с высокой длительностью и стоимостью разработки и внедрения психотропных средств, строгими требованиями контролирующих органов, а также низкой вероятностью регистрации молекул некоторые фармацевтические компании в течение последних 3–5 лет сворачивают свои «психотропные» направления. Это привело к тому, что многие специалисты стали говорить о глубоком упадке и стагнации в отрасли. Такого подхода придерживается, к примеру, бывший директор Национального институ-

¹ Соотношение концентраций глутамата и его креатининсодержащих метаболитов, являющееся показателем глутаматергической активности.

та психического здоровья США (NIMH) Steven Hyman [11]. Многочисленные сообщения 26-го конгресса ESNP и приведенные выше данные показывают, что интерес исследователей и фармкомпаний к поиску новых средств лечения шизофрении отнюдь не угас. Некоторые изучаемые в настоящее время молекулы (например, брекспипразол, карипразин) разработаны с учетом обновленной дофаминовой гипотезы шизофрении (парциальный агонизм в отношении $D_{2/3}$ -рецепторов, действие на пресинаптические дофаминовые рецепторы и др.). Предполагаемая эффективность других молекул опосредуется их серотонинергическим, глутаматергическим, холинергическим, ГАМКергическим и другими эффектами. Имеющиеся данные о новых лекарственных препаратах пока не имеют большого практического значения, и в настоящее время не зарегистрировано ни одного антипсихотика, имеющего полностью недофа-

миновый механизм действия. Однако можно ожидать, что в ближайшие 10–20 лет арсенал практикующего психиатра расширится и станет более гибким (т.е. появятся препараты, направленные на конкретные домены симптоматики), что в конечном счете повысит качество оказания помощи психически больным.

БЛАГОДАРНОСТИ

Авторы выражают благодарность компании «Сервье» в лице доктора F. Camus, секретаря V. Ribeaux и главного менеджера Д.П. Морозова, а также куратору образовательного проекта WPA-Servier, региональному представителю ВПА в Зоне 10 «Восточная Европа», профессору П.В. Морозову за возможность посещения 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Некоторые актуальные теоретические проблемы диагностики, классификации, нейробиологии и терапии шизофрении: сравнение зарубежного и отечественного подходов // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2010. — № 6. — С. 4–11.
2. Berk M., Copolov D., Dean O. et al. N-acetyl cysteine as a glutathione precursor for schizophrenia — a double-blind randomized, placebo-controlled trial // Biol. Psychiatry. — 2008. — Vol. 64. — № 5. — P. 361–368.
3. Carlsson A., Lindqvist M. Effect of chlorpromazine or haloperidol on the formation of 3-methoxytyramine and normetanephrine in mouse brain // Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.). — 1963. — Vol. 20. — P. 140–144.
4. Carlsson A., Lindqvist M., Magnusson T. 3,4-Dihydroxyphenylalanine and 5-hydroxytryptophan as reserpine antagonists // Nature. — 1957. — Vol. 180. — P. 1200.
5. Collier D.A., Arranz M.J., Osborne S. et al. Clozapine response and genetic variation in neurotransmitter receptor targets // In: Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs / Ed. B. Lerer. — Cambridge University Press, 2004. — 458 p.
6. Creese I., Burt D.R., Snyder S.H. Dopamine receptor binding predicts clinical and pharmacological potencies of antischizophrenic drugs // Science. — 1976. — Vol. 192. — P. 481–483.
7. Davidson L.L., Heinrichs R.W. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis // Psychiatry Res. — 2003. — Vol. 122. — P. 69–87.
8. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization // Am. J. Psychiatry. — 1991. — Vol. 148. — P. 1474–1486.
9. Delay J., Deniker P., Harl J.M. Therapeutic use in psychiatry of phenothiazine of central elective action (4560 RP) // Ann. Med. Psychol. (Paris). — 1952. — Vol. 110. — P. 112–117.
10. Howes O.D., Kapur S. The Dopamine Hypothesis of Schizophrenia: Version III — The Final Common Pathway // Schizophrenia Bulletin. — 2009. — Vol. 35. — № 9. — P. 549–562.
11. Hyman S.E. Revolution stalled // Sci. Transl. Med. — 2012. — Vol. 4. — № 155.
12. Lieberman J.A., Kane J.M., Alvir J. Provocative tests with psychostimulant drugs in schizophrenia // Psychopharmacology (Berl.). — 1987. — Vol. 91. — P. 415–433.
13. Matthysse S. Antipsychotic drug actions: a clue to the neuropathology of schizophrenia? // Fed. Proc. — 1973. — Vol. 32. — P. 200–205.
14. Pycok C.J., Kerwin R.W., Carter C.J. Effect of lesion of cortical dopamine terminals on subcortical dopamine receptors in rats // Nature. — 1980. — Vol. 286. — P. 74–76.
15. Scatton B., Worms P., Lloyd K.G., Bartholini G. Cortical modulation of striatal function // Brain Res. — 1982. — Vol. 232. — P. 331–343.
16. Seeman P., Lee T. Antipsychotic drugs: direct correlation between clinical potency and presynaptic action on dopamine neurons // Science. — 1975. — Vol. 188. — P. 1217–1219.
17. Seeman P., Lee T., Chau-Wong M., Wong K. Antipsychotic drug doses and neuroleptic/dopamine receptors // Nature. — 1976. — Vol. 261. — P. 717–719.
18. Snyder S.H. The dopamine hypothesis of schizophrenia: focus on the dopamine receptor // Am. J. Psychiatry. — 1976. — Vol. 133. — P. 197–202.
19. Stahl S.M. Essential psychopharmacology: neuroscientific basis and practical applications. — Cambridge University Press, 2008. — 1096 p.
20. van Os J. A salience dysregulation syndrome // Br. J. Psychiatry. — 2009. — Vol. 194. — P. 101–103.
21. Weinberger D.R. Schizophrenia drug says goodbye to dopamine // Nature Medicine. — 2007. — Vol. 13. — № 9. — P. 1018–1019.

Алфимов Павел Викторович — младший научный сотрудник ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт психиатрии» Минздрава России, отдел терапии психических заболеваний, Москва

E-mail: pavelalfimov@yandex.ru

Симонян Ваган Тагикович — заведующий Клиникой первого психотического эпизода, Психиатрический медицинский центр МЗ Республики Армения, Ереван

E-mail: simonyanvahan@yahoo.com

По страницам зарубежных журналов



Психотические расстройства в МКБ-11. Gaebel W., Zielasek J., Cleveland H.-R. Psychotic disorders in ICD-11 // Asian J. Psychiatry. — 2013. — Vol. 6. — P. 263–265.

ВВЕДЕНИЕ

Для достижения успеха при пересмотре международной классификации болезней (ICD-10; WHO, 1992) Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) утвердила специальную для заболеваний рабочую группу по классификации психотических расстройств (WGPD, председатель W. Gaebel), состоящую из международного мультидисциплинарного совета экспертов. WGPD предлагает определенные изменения для классификационных критериев шизофрении и других первичных психотических расстройств с целью повышения клинической эффективности, достоверности и валидности диагностической классификации.

МЕТОДЫ

Презентация предусматривает освещение наиболее значимых изменений, предложенных для ICD-11 в разделе «Шизофрения и другие первичные психотические расстройства».

Название раздела. В ICD-11 раздел будет переименован в «05В Шизофренический спектр и другие первичные психотические расстройства». Термин «первичные» был добавлен для разграничения этих психотических расстройств от психотических расстройств, связанных с общим медицинским состоянием или злоупотреблением субстанциями или прекращением приема наркотиков (непервичные).

Шизофрения. Для шизофрении требуется не менее двух симптомов, которые должны быть представлены большую часть времени в течение одного месяца или более, кроме того, один из них должен относиться к «ядерным» симптомам (a-d): (a) персистирующий бред любого вида; (b) персистирующие галлюцинации любой модальности; (c) нарушения мышления (дезорганизация, например тангенциальность, несвязность ассоциаций), развивающиеся в тяжелых случаях в разорванность или несоответствие

речи или неологизмы; (d) искажения самосознания (например, мысли более не ощущаются как принадлежащие субъекту, то есть не полностью завершенный феномен отчуждения, или такие как вкладывание мыслей или управление мыслями); (e) негативные симптомы, такие как апатия и ангедония, обедненность речи и притупленность эмоциональной выразительности (не вследствие депрессии или терапии); (f) дезорганизованное поведение, включая странную, эксцентричную, беспредметную и возбужденную активность; (g) психомоторные нарушения (например, возбуждение, нелепые позы или восковая гибкость, негативизм, мутизм, ступор). Для сравнения: в ICD-10 представленности только одного определенного типа бреда, нарушений мышления или галлюцинаторных «голосов» достаточно, если встречаются диагностические критерии шизофрении в виде симптомов 1-го ранга (FRS). Таким образом, устраняются искажения, основанные на недостаточной диагностической специфичности FRS для шизофрении, и их спорная прогностическая значимость (Ihara et al., 2009; Nordgaard et al., 2008; Peralta, Guesta, 1999).

Месячный критерий продолжительности сохранен на основании высокой стабильности диагноза в ICD-10 при сравнении с сохранением диагноза DSM-IV по прошествии длительного времени и недостаточной надежности доказательств, поддерживающих критерий различной длительности психоза (пересмотр Keith, Matthews, 1991).

На основании того, что девять подтипов шизофрении были нестабильны в течение длительного времени, была сомнительной их прогностическая валидность (Keller et al., 2011), рабочая группа предлагает заменить их симптомами-спецификаторами шести типов (позитивный, негативный, депрессивный, маниакальный и когнитивное нарушение), при этом предлагается каждый спецификатор кодировать отдельно. Когнитивное нарушение должно оцениваться с использованием стандартизированных тестов на скорость мышления и состояние

вербальной памяти. Предложение по включению когнитивного расстройства является доказательством того, что распознавание и лечение когнитивного снижения имеет большое значение для психосоциального (Green et al., 2004; Milev et al., 2005) и функционального исхода при шизофрении, особенно по отношению к профессиональной реабилитации.

В ICD-11 будет пересмотрен спецификатор течения и проведены различия между первым эпизодом и множественными эпизодами, полной и частичной ремиссией, также известной как случаи непрерывного течения.

Все спецификаторы будут кодироваться по бинарной рейтинговой шкале (0 — отсутствие, 1 — заметно) и будут рекомендованными для трансдиагностики, то есть они могут быть применимы ко всем психотическим расстройствам.

Рабочая группа приняла решение не включать нарушение функционирования в качестве обязательного диагностического критерия шизофрении. Для оценки и кодирования нарушений функционирования могут быть использованы положения международной классификации функционирования, нетрудоспособности и здоровья ВОЗ (ICF, 2001). Это линия и позиция ВОЗ, согласно которой критерии функционирования не должны быть включены в клинические критерии, разве только как абсолютно независимые (Reed et al., 2011).

Шизоаффективное расстройство. Для диагноза «шизоаффективное расстройство» требуются симптомы-критерии шизофрении (например, бред, галлюцинации) и аффективного расстройства (депрессивный или маниакальный эпизод) средней или тяжелой степени, которые должны быть в наличии или одновременно, или в пределах нескольких дней одно либо другое или в течение 4 недель каждое (Gaebel et al., 2012). Эти критерии являются более ограничительными, чем критерии ICD-10, в которых требовалось только существование симптомов шизофрении и аффективного расстройства.

Острые и транзиторные бредовые расстройства (АТРД) и бредовые расстройства. Пересмотр диагноза «острые и транзиторные бредовые расстройства» (АТРД) был проводником пересмотра раздела психотических расстройств в ICD-10. Важнейшие клинические особенности (острота начала, короткая продолжительность и полиморфизм клинической картины (Marneros et al., 2005)) были аккумулированы. В уместном порядке, наиболее отражающем разграничение между шизофреническим и бредовым аспектом этих расстройств, были реорганизованы оригинальные категории F23.0 в ICD-10. «Острое полиморфное психотическое расстройство без симптомов шизофрении» было выбрано как основа клинического направления для «05B02 АТРД» с продолжительностью до 3 месяцев. Бредовой подтип (F23.3) будет включен в пересмотренную категорию «05B04 АТРД».

Шизотипическое расстройство. Критерии для шизотипического расстройства не будут изменены, за исключением небольшой модификации в словах.

Аттенуированный психотический синдром. Рабочая группа решила не размещать эту категорию среди психотических расстройств, но предлагает считать дальнейшие исследования в этой области необходимыми. По этой причине данная категория будет расположена среди состояний психического здоровья, требующих дальнейших научных исследований, в отдельном разделе ICD-11.

Другие первичные психотические расстройства и неспецифические первичные психотические расстройства. Больные с существующими симптомами, которые не соответствуют полностью симптому или критерию продолжительности какого-либо определенного психотического расстройства, могут быть классифицированы среди других первичных психотических расстройств. Неспецифическое первичное психотическое расстройство кодируется только тогда, когда нет достаточной информации, обследование было неполным, или в качестве временного диагноза, если дальнейшая информация необходима для установления более определенного диагноза с течением времени.

Сравнение ICD-11 и DSM-V. В центре пересмотра ICD и DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (APA, 1994)) находилась гармонизация между двумя классификационными системами. Возможные пункты гармонизации включали устранение симптомов 1-го ранга при шизофрении и перемещение подтипов в определитель симптомов («дименсиональная оценка» в DSM-V). Оба предложения о включении определителя когнитивного повреждения и течения будут согласовываться. Однако DSM-V включает шизотипическое личностное расстройство, шизофреноформное расстройство и кратковременное психотическое расстройство. Дальнейшее значительное различие касается роли нарушения функционирования в диагностике шизофрении и психических расстройств в целом. В то время как ICD-11 не включает нарушение функционирования в качестве обязательного критерия, он будет сохраняться в DSM-V.

ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе окончательного пересмотра раздела ICD по психотическим расстройствам с помощью исследований WHO ICD-11 была проверена клиническая практичность, надежность и валидность предложенных диагностических критериев на примерах в клинической практике (Jablensky, Kendell, 2002; Kraemer et al., 2010). Основываясь на результатах, а также на комментариях общественности и экспертов, вслед за публикацией предложенных критериев в Интернете ранее в 2013 году, ICD-11 (МКБ-11) будет отрегулирована в соответствии с регламентом для удовлетворения потребностей клинической практики до заключительной публикации в 2015 году.

А.Н. Корнев

Сравнительная эффективность и переносимость 15-ти антипсихотических препаратов: мета-анализ множественных курсов терапии. Leucht S., Cipriani A., Spineli L. et al. Comparative efficacy and tolerability of 15 antipsychotic drugs in schizophrenia: a multiple-treatments meta-analysis // Lancet. — 2013. — Vol. 382. — Is. 9896. — P. 951–962.

Вопрос о том, какой из антипсихотических препаратов следует предпочесть в лечении шизофрении, остается противоречивым, а конвенциональный мета-анализ не может обеспечить иерархию, основанную на доказательствах рандомизации. Цель работы — создать иерархию сравнительной эффективности, риска прекращения терапии по любой причине, основных побочных эффектов антипсихотиков. В рамках бейсианского метода предпринят множественный метаанализ (с использованием прямого и непрямого сравнения) рандомизированных контролируемых исследований 15 антипсихотических препаратов и плацебо в лечении острого периода шизофрении. Изучены регистры шизофрении Кохрэйн, Медлайн и правительственные отчеты исследований, проведенных и опубликованных до 1 сентября 2012 года. Эти результаты дополнены данными, представленными на сайте FDA и полученными от фармкомпаний. Были исключены исследования, проведенные на пациентах с наличием только или преимущественно негативных расстройств, с тяжелой соматической патологией, толерантностью к терапии и хронификацией состояния. Данные семи источников проанализированы двумя независимыми экспертами. Первичный результат касался эффективности, измеряемой по среднему общему показателю изменения симптомов. Изучены также все причины прекращения терапии, изменения веса, экстрапирамидные побочные эффекты, повышение уровня пролактина, увеличение интервала QT и седативное действие. Обнаружено 212 соответствующих исследований, охвативших 43 049 участников. Все препараты оказались статистически значимо более эффективными, чем плацебо. Стандартизованные средние различия по отдельным препаратам (при 95% довери-

тельном интервале) оказались следующими: клозапин 0,88, 0,73–1,03; амисульприд 0,66, 0,53–0,78; оланзапин 0,59, 0,53–0,65; рисперидон 0,56, 0,50–0,63; палиперидон 0,50, 0,39–0,60; зотепин 0,49, 0,31–0,66; галоперидол 0,45, 0,39–0,51; кветиапин 0,44, 0,35–0,52; арипипразол 0,43, 0,34–0,52; сертиндол 0,39, 0,26–0,52; зипрасидон 0,39, 0,30–0,49; хлорпромазин 0,38, 0,23–0,54; азенапин 0,38, 0,25–0,51; луразидон 0,33, 0,21–0,45; илоперидон 0,33, 0,22–0,43. OR для прекращения лечения по любой причине в сравнении с плацебо составили от 0,43 в наилучшем случае для амисульприда до 0,80 в наихудшем случае для галоперидола; по экстрапирамидным побочным эффектам — от 0,30 в случае клозапина до 4,76 для галоперидола; по седации — от 1,42 для амисульприда до 8,82 для клозапина. Результаты эффективности не изменялись существенно после прекращения приема плацебо или галоперидола или когда доза, процент выбываний, длительности ослепления, спонсорства, продолжительности исследования, хроничности состояния и год публикации включались в расчет метарегрессии и анализ чувствительности. Антипсихотики существенно различаются по побочным эффектам и, в меньшей степени, но отчетливо — по эффективности. Полученные данные говорят в пользу разделения антипсихотиков на препараты первого и второго поколения. Иерархии в различных областях помогут клиницистам соотнести выбор антипсихотических средств с индивидуальными потребностями пациента. Эта информация должна приниматься во внимание политиками в области здравоохранения и при пересмотре руководящих установок и стандартов в клинической практике.

Н.М. Михайлова

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Психиатрия» публикует результаты оригинальных исследований, статьи обзорного характера, случаи из практики и другие материалы, посвященные актуальным проблемам психиатрии.

Требования к оформлению оригинальной статьи

А. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, прилагается его письмо с просьбой о публикации.

В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра статьи на бумажном носителе и в электронной версии текста. Для отправки статьи можно использовать электронную почту. В каждой научной статье должны быть указаны следующие данные:

1. Сведения об авторах

Обязательно:

- фамилия, имя, отчество всех авторов полностью (на русском и английском языках);
- полное название организации — место работы каждого автора в именительном падеже, страна, город (на русском и английском языках). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно;
- адрес электронной почты каждого автора;
- корреспондентский почтовый адрес и телефон для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Опционально:

- подразделение организации;
- должность, звание, ученая степень;
- другая информация об авторах.

2. Название статьи

Приводится на русском и английском языках.

3. Аннотация

Приводится на русском и английском языках.

4. Ключевые слова

Ключевые слова или словосочетания отделяются друг от друга точкой с запятой.

Ключевые слова приводятся на русском и английском языках.

5. Тематическая рубрика (код)

Обязательно — код УДК, и/или ГРНТИ, и/или код ВАК (согласно действующей номенклатуре специальностей научных работников). Опционально — другие библиотечно-библиографические предметные классификационные индексы.

Б. Текстовая часть статьи

Статья должна быть напечатана шрифтом не менее 12 на одной стороне листа формата А4, весь текст — через двойной интервал (Word). Объем оригинальной статьи или лекции не должен превышать 12 страниц машинописного текста, допустимый объем обзорных статей — до 20 страниц. Сокращения слов, помимо общепринятых обозначений, не допускаются. Используемая аббревиатура расшифровывается в начале статьи и приводится в дальнейшем без расшифровки. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ). Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

В. Иллюстративный материал

Таблицы располагаются в тексте статьи. Они должны быть компактными, построены наглядно, иметь название и порядковый номер, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал должен быть статистически обработанным. Все цифровые показатели, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать данным, приведенным в том фрагменте текста, где имеется ссылка на таблицу с порядковым номером. Иллюстрации представляются в оригинальном виде, в черно-белом варианте, числом не более 5–6. Фотографии должны иметь контрастное изображение; рисунки, схемы исполняются средствами компьютерной графики или черной тушью на плотной бумаге. Подписи к иллюстрациям печатаются на том же листе с указанием номера рисунка, названия и объяснения условных обозначений.

Г. Список литературы

Пристатейный список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке в алфавитном порядке перечисляются все авторы, ссылки на которых приводятся в тексте в скобках под порядковым номером пристатейного списка. Пристатейные списки и/или списки пристатейной литературы следует оформлять по ГОСТ Р 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка» Общие требования и правила составления, введенные в действие с 01.01.2009. Ознакомиться с примерами оформления ссылок и пристатейных списков литературы можно на сайте www.psychiatry.ru. Объем списка пристатейной литературы для оригинальных статей не должен превышать 15 источников, для научных обзоров — не более 50.

Статьи иного содержания выполняются в произвольной форме.

Д. Статьи, выполненные аспирантами, публикуются на бесплатной основе**Е. Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование**

Редколлегия оставляет за собой право сокращать статьи.

Редакция журнала оставляет за собой право разместить опубликованную в журнале статью на сайте www.psychiatry.ru.

Статьи и другие материалы следует направлять по адресу:

115522 Москва, Каширское шоссе, 34.

НЦ психического здоровья РАМН, редколлегия журнала «Психиатрия».

E-mail: L_Abramova@rambler.ru;

тел.: 8-499-617-7001, тел./факс 8-499-617-7129

