



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 2

2018 год

Основан в 1896 г. В. М. Бехтеревым

ГЛИАТИЛИН

холина альфосцерат



ОРИГИНАЛЬНЫЙ ХОЛИНА АЛЬФОСЦЕРАТ

НАИБОЛЕЕ ЭФФЕКТИВНО ПРОНИКАЕТ ЧЕРЕЗ ГЭБ И УСТРАНЯЕТ ДЕФИЦИТ ХОЛИНА^{3,4,9}

(ишемический инсульт^{5,7}, цереброваскулярная недостаточность^{5,7}, черепно-мозговая травма⁸, деменция^{1,2,6})

- ✓ уменьшает объём инфарктной зоны в головном мозге⁵
- ✓ восстанавливает сознание, речь, движение, память⁴⁻⁸
- ✓ способствует эффективной реабилитации^{1,2,4,5,7}



www.cscpharma.ru



1. Amenta F. et al The ASCOMALVA Trial interim results after Two Years of treatment. Journal of Alzheimer's Disease vol 42, 281-288, 2014. // 2. Carotenuto A. et al The effect of the Association between Donepezil and Choline Alfoscerate on Behavioral Disturbances in Alzheimer's Disease: Interim Results of the ASCOMALVA Journal of Alzheimer's Disease 2017, vol.56, №2, pp 805-815. // 3. Tayebati S.K. et al Effect of choline- containing phospholipids on brain cholinergic transporters in the rat. J. Neurol. Sci. 2011 Mar 15; 302(1-2); 49-57. // 4. Т.Н. Саватеева, П.П. Якуцени, И.Ю. Лукьянова, В.В. Афанасьев «Структура-функция-терапевтический эффект» Изд. Атмосфера. Нервные болезни.2, 2011, стр.27-36. // 5. М.М.Одинак, И.А. Вознюк, М.А. Пирадов и соавт. Многоцентровое (пилотное) исследование эффективности глиатилина при остром ишемическом инсульте. Анналы клинической и экспериментальной неврологии. 2010 Том 4 №1 20-28. // 6. Muratorio A. et al A neurotropic approach to the treatment of multi infarct dementia using L-alpha glyceryl phosphorylcholine. Curr. Ther. Res 52, 741-751. // 7. Мищенко Т.С., Мищенко В.Н., Лапшина И.А. «Глиатилин в лечении постинсультных больных» «Здоровье Украины» №3 (22), октябрь 2012. // 8. Mandat T. et al. Preliminary evaluation of risk and effectiveness of early choline alfoscerate treatment in craniocerebral injury. Neurol. Neurochir. Pol. 2003; 37; 6 1231-1238. // 9. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Глиатилин.

Информация предназначена для медицинских и фармацевтических работников.

Реклама

**Российское общество психиатров
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения РФ (учредитель)
ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева
№ 2, 2018**

**V.M. BEKHTEREV NATIONAL RESEARCH MEDICAL CENTER
FOR PSYCHIATRY AND NEUROLOGY**

Главный редактор

Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

Заместители главного редактора

Е.М. Крупицкий, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.А. Михайлов, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Члены редакционной коллегии

А.В. Васильева, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор (Москва)

Т.А. Караваева, д.м.н. (Санкт-Петербург)

В.Л. Козловский, д.м.н. (Санкт-Петербург)

А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.О. Кибитов, д.м.н. (Москва)

Г.Э. Мазо, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

И.В. Макаров, д.м.н., профессор (ответственный секретарь)
(Санкт-Петербург)

С.Н. Мосолов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ (Москва)

А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор (Москва)

О.Ю. Щелкова, д.псих.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.М. Ялтонский, д.м.н., профессор (Москва)

Члены редакционного совета

Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор,
чл.-корр. РАН (Москва)

С.А. Алтынбеков, д.н.м., профессор (Алматы)

М. Аммон, д.псих.н. (Берлин)

Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН,
засл. деятель науки РФ (Томск)

Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент (Москва)

Х. Кассинов, профессор (Нью-Йорк)

В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)

О.В. Лиманкин, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Н.Б. Лутова, д.м.н. (Санкт-Петербург)

В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)

П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)

В.Э. Пашковский, д.м.н. (Санкт-Петербург)

Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ
(Санкт-Петербург)

П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН (Архангельск)

А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН
(Санкт-Петербург)

Е.В. Снедков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

С. Тиано, профессор (Тель-Авив)

А.С. Тиганов, д.м.н., профессор, академик РАН (Москва)

Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)

С.В. Цыцарев, профессор (Нью-Йорк)

Е. Чкония, д.м.н. профессор (Тбилиси)

А.В. Шаболтас, к.псих.н. (Санкт-Петербург)

В.К. Шамрей, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

В.М. Шкловский, д.пс.н., профессор, академик РАО (Москва)

Э.Г. Эйдемиллер, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)

К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)

Editor-in-chief

N.G. Neznanov (Saint-Petersburg)

Deputy Chief Editor

E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)

V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)

Editorial board

A.V. Vasileva (Saint-Petersburg)

L.N. Gorobets (Saint-Petersburg)

T.A. Karavaeva (Saint-Petersburg)

V.L. Kozlovskiy (Saint-Petersburg)

A.P. Kotsubinsky (Saint-Petersburg)

A.O. Kibitov (Moscow)

G.E. Mazo (Saint-Petersburg)

I.V. Makarov (executive secretary) (Saint-Petersburg)

S.N. Mosolov (Moscow)

A.B. Shmukler (Moscow)

O.Yu. Shchelkova (Saint-Petersburg)

V.M. Yaltonsky (Moscow)

Editorial council

Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)

C.A. Altynbekov (Almaty)

M. Ammon (Berlin)

N.A. Bohan (Tomsk)

L.I. Wasserman (Saint-Petersburg)

V.D. Vid (Saint-Petersburg)

A.Yu. Egorov (Saint-Petersburg)

S.N. Enikolopov (Moscow)

H. Kassinov (New York)

V.N. Krasnov (Moscow)

O.V. Limankin (Saint-Petersburg)

N.B. Lutova (Saint-Petersburg)

V.V. Makarov (Moscow)

P.V. Morozov (Moscow)

V.E. Pashkovskiy (Saint-Petersburg)

N.N. Petrova (Saint-Petersburg)

Yu.V. Popov (Saint-Petersburg)

P.I. Sidorov (Arkhangelsk)

A.G. Sofronov (Saint-Petersburg)

E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)

S. Tiano (Tel-Aviv)

A.S. Tiganov (Moscow)

B.D. Tsygankov (Moscow)

S.V. Tsytsarev (New York)

E. Chkonias (Tbilisi)

A.V. Shaboltas (Saint-Petersburg)

V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)

V.M. Shklovsky (Moscow)

E.G. Eidemiller (Saint-Petersburg)

K.K. Yakhin (Kazan)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Тираж 2000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Арс меденти». Генеральный директор С.Н. Александров, главный редактор О.В. Островская
Почтовый адрес издательства: г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179, тел/факс +7 812 6700256. E-mail: amedendi@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться к директору издательства.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- «Принцип химеры»: качественный анализ психофизиологического изоморфизма лиц с расстройством интеграции идентичности
Бадалов А.А., Бровкина С.Н., Давидович М.Е., Кадырова А.Ш., Кугаевский И.А., Мамадумарова З.И., Суманов Е.В., Улитина Ю.В.

Деменция с тельцами Леви
Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш., Дудченко Н.Г.

Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида
Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю.

Вестибулярная нейромодуляция в неврологии и психиатрии
Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Козловский В.Л., Попов М.Ю.

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

Перспективность применения нелинейной стимуляционной терапии в лечении травматических повреждений головного мозга и поддержании когнитивных функций у пожилых лиц
Зуева М.В.

ИССЛЕДОВАНИЯ

Социально-психологические факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы
Васильева А.В., Каравая Т.А., Лукошкина Е.П., Карпов А.О.

Роль нарушений психосексуальной сферы при шизофрении в диагностике парафилий
Демидова Л.Ю., Введенский Г.Е., Макарова Т.Е., Каменсков М.Ю., Штарк Л.Н.

Феноменология женских сексуальных переживаний
Ефанова М.Г., Бердников Д.В., Ткаченко П.В.

Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов
Киссин М.Я., Халезова Н.Б., Гибитова Е.А., Тарнорутская А.В., Иванов А.Н.

Психологические предикаты нарушений пищевого поведения у подростков
Овчинников А.А., Султанова А.Н., Сычева Т.Ю., Томилова Ю.А.

Социальный портрет женщин, отказавшихся от табакокурения во время беременности: исследование, основанное на регистре родов
Харькова О.А., Соловьев А.Г., Коваленко А.А., Одланд Й.О.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

Психологическая структура алекситимического пространства у пациентов заболеваниями сердечно-сосудистой системы
Брель Е.Ю., Бохан Н.А., Стоянова И.Я.

Первичные цефалгии и нарушения когнитивных функций — патогенетически связанные коморбидные состояния
Искра Д.А., Лобзин В.Ю., Калыгин С.А.

Осложнения нейролептической гиперпролактинемии
Мазо Г.Э., Горобец Л.Н.

Лобно-височная деменция в психиатрической практике: диагностические и терапевтические аспекты
Колыхалов И.В.

Переносимость антидементивной терапии: результаты наблюдательного исследования
Залутская Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.

ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

О предосудительных стереотипах и воинствующем догматизме. И о врачевании как искусстве.
Дунаевский В.В.

Резолюция
Всероссийского конгресса с Международным участием «Отечественная психотерапия и психология: становление, опыт и перспективы развития (к 85-летию отделения неврозов и психотерапии Национального центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева)» Санкт-Петербург

«85 лет отделению неврозов: Болезнь и здоровье, надежда и сопереживание»

Четвертая Международная Школа «Инновации в клинической неврологии»

PROBLEM-SOLVING ARTICLES

«Chimera principle»: qualitative analysis of psychophysiological isomorphism of persons with identity integration disorder
Badalov A.A., Brovkina S.N., Davidovich M.E., Kadyrova A.Sh., Kugaevskiy I.A., Mamadumarova Z.I., Sumanov E.V., Ulitina Yu.V.

Dementia with lewy bodies
Levin O.S., Vasenina E.E., Chimagomedova A.Sh., Dudchenko N.G.

A novel view on alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance.
Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu.

Vestibular neuromodulation in neurology and psychiatry
Naryshkin A.G., Galanin I.V., Kozlovskiy V.L., Popov V.Yu.

TALKING SHOP

Perspective of application of nonlinear stimulation therapy in the treatment of traumatic brain injuries and maintenance of cognitive functions in the elderly
Zueva M.V.

INVESTIGATIONS

Socio — psychological risk factors for the development of posttraumatic stress disorder in patients with rectum cancer, who undergone colostomia
Vasileva A.V., Karavaeva T.A., Lukoshkina E.P., Karpov A.O.

The role of disturbances of the psychosexual sphere in schizophrenia in diagnosing of paraphilias
Demidova L.Yu., Vvedensky G.E., Makarova T.E., Kamenskov M.Yu., Shtark L.N.

Phenomenology of female sexual feelings
Efanova M.G., Berdnikov D.V., Tkachenko P.V.

Pregabalin use in HIV-infected patients with opioid dependence syndrome
Kissin M.Ya., Khalezova N.B., Gibitova E.A., Tarnorutskaya A.V., Ivanov A.N.

Psychological predicates of eating disorders in adolescents
Ovchinnikov A.A., Sultanova A.N., Sicheva T.U., Tomilova U.A.

The social portrait of women refused from smoking during pregnancy: a study based on birth register
Kharkova O.A., Soloviev A.G., Kovalenko A.A., Odland J.O.

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

Psychological structure of alexithymic space in patients with cardiovascular diseases
Brel' E.Yu., Bokhan N.A., Stoyanova I.Ya.

Primary headaches and cognitive disorders — pathophysiologically associated and comorbidity conditions
Iskra D.A., Lobzin V.Yu., Kalygin S.A.

Complications of neuroleptic hyperprolactinaemia
Mazo G.E., Gorobets L.N.

Frontotemporal dementia in psychiatric practice: diagnostic and therapeutic aspects
Kolykhalov I.V.

Tolerability of antidementive therapy: results of observational research
Zalutskaya N.M., Beliceva I.A., Neznakov N.G.

PSYCHIATRIC NEWSPAPER

About reprehensible stereotypes and militant dogmatism
Dunaevskiy V.V.

Resolution of the Congress «National psychotherapy and psychology: formation, experience and prospects of development»

The book «85 years of the department of neuroses: sickness and health, hope and compassion»

The fourth international Russian-language School «Innovations In clinical neurology»

«Принцип химеры»: качественный анализ психофизиологического изоморфизма лиц с расстройством интеграции идентичности

Бадалов А.А.¹, Бровкина С.Н.², Давидович М.Е.², Кадырова А.Ш.³, Кутаевский И.А.⁴,
Мамадумарова З.И.³, Суманов Е.В.⁵, Улитина Ю.В.⁶

¹ Кыргызско-Российский Славянский университет им. Б.Н. Ельцина, г. Бишкек,

² Кыргызская государственная медицинская академия им. И.К. Ахунбаева, г. Бишкек,

³ ОсОО Неврологический Центр «Кортекс», г. Бишкек,

⁴ Институт систем информатики имени А.П. Ершова СО РАН, г. Новосибирск,

⁵ Медицинский центр нейрофизиологических и сосудистых исследований, г. Калининград,

⁶ Республиканский Центр Психического Здоровья, г. Бишкек

Резюме. В статье, на примере «расстройства интеграции идентичности» — авторского концептуального построения — рассматривается приложение теории психофизиологического изоморфизма, возникшей в рамках классической гештальтпсихологии, к современным реалиям развития психиатрической науки. Прослеживается становление понятия «расстройство интеграции идентичности» в научно-историческом аспекте. С помощью патопсихологических и нейрофизиологических методов исследования обосновывается гипотеза об объединении четырех основных «кругов» психической патологии в составе рассматриваемого психического образования.

Ключевые слова: изоморфизм, психический диатез, расстройство интеграции идентичности, синдром Икара

«Chimera principle»: qualitative analysis of psychophysiological isomorphism of persons with identity integration disorder

Badalov A.A.¹, Brovkina S.N.², Davidovich M.E.², Kadyrova A.Sh.³, Kugaevsky I.A.⁴, Mamadumarova Z.I.³,
Sumanov E.V.⁵, Ulitina Yu.V.⁶

¹ Kyrgyz-Russian Slavic University named after B.N. Yeltsin, Bishkek,

² Kyrgyz State Medical Academy named after I.K. Akhunbaev, Bishkek,

³ LLC Neurological Center «Cortex», Bishkek,

⁴ Institute of Informatics Systems named after A.P. Ershov SB RAS, Novosibirsk,

⁵ Medical Center of Neurophysiological and Vascular Research, Kaliningrad,

⁶ Republican Center for Mental Health, Bishkek

Summary. In the article, using the example of the «identity integration disorder», the author's conceptual framework, the application of the theory of psychophysiological isomorphism that originated in the framework of classical gestaltpsychology to the modern realities of the development of psychiatric science is considered. The formation of the concept of «integration of identity» in the scientific and historical aspect is traced. With the help of pathopsychological and neurophysiological methods of research, the hypothesis of uniting the four main «circles» of mental pathology in the composition of the psychic education under consideration is substantiated.

Key words: isomorphism, mental diathesis, identity integration disorder, Icarus syndrome

Являясь последовательными сторонниками патопсихологической школы Б.Ф. Зейгарник, а значит, и экспериментальной гештальтпсихологии в целом, мы склонны придерживаться основного их постулата — необходимости обязательного учета личностных predispositions обследуемого респондента в структуре изучения любых особенностей его ментального опыта, в том числе, когнитивных [14]. В свою очередь, влияние данных predispositions на интерпретацию результатов проводимого экспериментального исследования может учитываться исключительно с позиции холистического подхода, позволяющего оценивать данную личность не просто как совокупность отдельно взятых признаков, но как целостное, системное образование с присущими ему сугубо индивидуаль-

ными характеристиками. Подобного рода система состоит, в свою очередь, из связанных между собой subsystem со «взаимно-однозначно соответствующими» элементами, составляющими их структуру. Описываемое свойство «взаимно-однозначного соответствия» элементов получило наименование «изоморфизм» и широко используется в различных областях науки [12]. Приоритет использования данного понятия в исследовании личности принадлежит также школе гештальтпсихологии, и обозначает соответствие объективной структуры мозговых процессов субъективной структуре ментального опыта [5]. Уточняя термин «изоморфизм» вследствие исключительной широты его использования, мы склонны добавлять к нему эпитет «психофизиологический».

Теория изоморфизма просуществовала очень недолго, так как экспериментальные методы, используемые в эпоху расцвета гештальтпсихологии, особенно методы, описывающие функционирование нейроструктур, оставляли желать много лучшего. Прошло время, и методы эти претерпели прогрессивное развитие, однако? теперь забвению подвергся сам феномен изоморфизма. Современные психологи и психиатры предпочитают разговаривать на одном из двух языков — феноменологическом либо нейрофизиологическом, очень и очень неохотно выстраивая диалог между ними, так как это требует скрупулезного анализа обоих. В предлагаемой читателю работе мы собираемся показать, что все подобные трудности преодолимы, и проиллюстрировать возможности указанного целостного междисциплинарного подхода в описании свойств такого психического образования, как «синдром Икара» с позиции психофизиологического изоморфизма.

Необходимо оговориться, что в названии нашей работы сам термин «синдром Икара» отсутствует. Мы предпочитаем ему концепт «расстройство интеграции идентичности», что вполне объяснимо: «синдром Икара» — понятие само по себе достаточно противоречивое, так как различные авторы давали самые разные перечни его свойств и трактовки таких своих предпочтений. Первоначально появился термин «комплекс Икара», введенный Г.А. Мюррем в 1936 г. в качестве названия одного из пяти описанных им личностных комплексов, связанных со стадиями психосексуального развития З. Фрейда — а именно «уретрального комплекса». В состав последнего, с точки зрения Г.А. Мюррея, входят: катексис пламени, история недержания мочи, нарциссизм, высокие амбиции с низкой толерантностью к фрустрации [17,21]. «Синдром Икара» — термин Н. Виллунда [20,22], предложенный им в качестве названия особой структуры личности, выделенной им на основании описания лиц, обладающих высокой амбициозностью, стремлением к достижениям и творческой активностью в случае наличия у них снов с полетами, «зачарованности огнем» и энуреза. Наиболее подробно в последующем этот синдром изучался Ц.П. Короленко, описавшем его в составе различных психических расстройств, и, что особенно важно, в составе выделенного им совместно с В.Ю. Завьяловым «височного расстройства личности», названного так вследствие того, что последнее феноменологически связано с проявлениями височной эпилепсии, однако, без наличия нейрофизиологических критериев последней. К признакам данного расстройства относились: развитость пассивного воображения, яркие сновидения с полетами, эмоциональное возбуждение при созерцании огня, гиперсенситивность к запахам [6,20].

В течение нескольких лет мы планомерно исследовали данное психическое образование (под общим названием «синдром Икара»), применяя различные методы в структуре междисциплинарного подхода к его изучению — психопатоло-

гические, патопсихологические, нейрофизиологические. Опыт работы с несколькими сотнями респондентов привел нас к парадоксальному на первый взгляд выводу: подобная структура личности формируется только в случае одновременного, паритетного объединения в ее составе всех четырех основных «кругов» психической патологии. Здесь, предваряя вопрос читателя, мы должны отметить, что согласны с утверждением С.Я. Бронина, что кроме трех основных, общеизвестных психопатологических «кругов» (шизофренический, циклоидный, эпилептоидный) имеется также четвертый [4]. С.Я. Бронин называет его «олигофреническим», мы же считаем такое положение редукционизмом, так как все остальные «круги» психических расстройств имеют обязательно крайние, противоположные степени развития, вследствие чего мы предпочитаем определение «интеллектуальный». На одном полюсе при этом находилась бы олигофрения, на другом — высокая степень развития интеллекта, которая также интенсивно модифицирует структуру протекания психической патологии.

Ранее нами уже указывалось, что синдром Икара является особой, «смешанной» формой психопатологического диатеза, в которой объединяются признаки, которые А.П. Коцюбинский с соавторами относят как к доклиническим проявлениям «схизиса», так и к доклиническим проявлениям «циклоидности» [1,7,8]. Однако, многие из отмеченных признаков часто встречаются и в преморбиде эпилепсии [11,15] (что и позволило Ц.П. Короленко говорить о «височном расстройстве личности»), и, на наш взгляд, только достаточно высокий уровень интеллекта, а значит, активности и эффективности работы мозга, может создать прочный базис для проявления такой своеобразной комбинации свойств психики. Данное утверждение неоднократно проверялось нами в клинической практике: при сборе анамнеза практически постоянно отмечалось наличие у родителей обследованных лиц черт характера, присущих разным типам психопатологических «кругов»; при наличии преобладания в структуре психики признаков одного «круга», одномоментно приходилось регистрировать снижение выраженности проявления признаков, присущих лицам с синдромом Икара. Описываемая закономерность была названа нами «принципом химеры» (наименование восходит к теории Л.Н. Гумилева, так как чаще всего мы находили подобных индивидуумов среди потомков межнациональных и межрасовых браков, в структуре которых и генетические, и средовые влияния обладают исключительно широким разнообразием), и в последующем изложении мы приводим подтверждающие ее результаты экспериментальных исследований.

Цель работы

Охарактеризовать особенности психофизиологического изоморфизма лиц с «расстройством интеграции идентичности» на основании корреля-

ций их когнитивных и нейрофизиологических показателей.

Материалы и методы

Учитывая разнообразие признаков, используемых при описании исследуемого психического образования (в дальнейшем изложении до формулировки выводов — «синдром Икара»), мы составили основную триаду диагностических критериев (катексис огня, частые сны с полетами, наличие в анамнезе энуреза или клинически доказанной уретральной фиксации), основным принципом выбора которой стала частота использования указанных признаков нашими предшественниками. В течение 5 лет нами было обследовано 2516 пациентов в возрасте от 15 до 60 лет, проходивших лечение в Республиканском Центре Психического Здоровья (РЦПЗ) г. Бишкек — они составили клиническую группу. С целью создания группы сравнения были обследованы 2433 студента 1-5 курсов Кыргызско-Российского Славянского университета и Кыргызской Государственной Медицинской академии, у которых синдром Икара был представлен без коморбидной патологии. В клиническую группу вошли 118 лиц с синдромом Икара с различными диагнозами (табл. 1):

Таблица 1. Представленность коморбидных синдромов Икара расстройств в клинической выборке		
Основные нозологические группы	Количество обследованных лиц	
	В целом по группе	Прошедших ЭЭГ обследование
Органические расстройства	10	10
Расстройства шизофренического спектра	17	14
Невротические расстройства	26	15
Расстройства личности	65	14

В студенческую группу вошли 82 человека в возрасте от 17 до 28 лет с признаками синдрома Икара без коморбидных психических расстройств. С целью объективации исследования была подобрана группа из 43 студентов (группа «нормы»), у которых не было зафиксировано как ни одного признака синдрома Икара, так и признаков другой психической патологии.

Для патопсихологического обследования была использована батарея методик, отобранных в качестве общереспубликанского стандарта профессором В.В. Соложенкиным, позволяющая всесторонне оценить качественные признаки когнитивных функций обследуемых лиц. Для иллюстрации особенностей мышления лиц с синдромом Икара, заключающихся в снижении детерминации селективности переработки информации социальными факторами, нами была видоизменена методика «Исключение объектов» по принципу модифи-

кации Ю.Ф. Полякова [9], несколько отличающаяся от последней вследствие того, что нашей целью было выявление исключительно активизации «латентных» признаков, а не качества их группировки. В течение нескольких лет использования данной экспериментальной методики, нами была произведена стратификация ответов исследуемых лиц по степени их частоты и встречаемости в выборке испытуемых, не имеющих психических расстройств. В последующем все картинки (общим числом 18) были разделены на три группы.

В первую группу вошли картинки (общим числом 9), при работе с которыми чаще, чем в 50 % случаев использовался один и тот же стандартный признак исключения; при использовании в данной группе хотя бы одного ответа, входящего в группу стратификации с частотой менее 50 %, обследуемому респонденту начислялось 0,5 балла, в случае наличия хотя бы одного ответа, не входящего в группу стратификации — начислялся 1 балл. Во вторую группу вошли картинки (общим числом 7), при работе с которыми ни один признак по данным стратификации не использовался более, чем в 50 % случаев. При работе со второй группой наличие хотя бы одного ответа, не входящего в группу стратификации, давало возможность начисления 0,5 балла, а в случае встречаемости подобных ответов в 50 % и более из их общего количества — 1 балла. В третью группу вошли картинки (общим числом 2), при работе с которыми в норме обследуемый не мог бы вообще найти общих признаков для любых трех объектов из четырех, либо подобный признак определялся под давлением экспериментатора; при наличии хотя бы одного самостоятельного ответа обследуемого лица, ему начислялся 1 балл. Таким образом, общее количество баллов могло быть от 0 до 3.

Кросскорреляционный анализ ЭЭГ проводился с помощью программного обеспечения аппаратного комплекса «MitsarEEGStudio», которое, используя метод теории проекции графов в очень наглядной форме, позволяет отразить динамику перемещения фокусов максимальной активности и сопряженного угнетения областей левого и правого полушарий головного мозга. На языке теории графов подобного рода области обозначаются, соответственно, как центры «истока» и «стока». Степень сходства или связи двух ЭЭГ при кросскорреляционном анализе определяется по величине коэффициента кросскорреляции (ККр), которая может принимать значения от -1 до +1. По величине ККр можно судить о силе связи двух процессов: при значении ККр от -1 до 0,3 — связь слабая, от 0,3 до 0,5 — средняя сила связи, от 0,5 до 1,0 — связь тесная. Временной сдвиг максимума кросскорреляционной функции t характеризует временные отношения 2-х процессов. Значение $t=0$ говорит о синфазности колебаний в двух отведениях ЭЭГ. При сравнении отведений 1 и 2 t со знаком «+» характеризует опережение процесса в отведении 1 по сравнению с отведением 2, наоборот t со знаком «-» характеризует опере-

жение в отведение 2 по сравнению с отведением 1 [2,10]. Кросскорреляционный анализ ЭЭГ был проведен среди 78 лиц, входящих в студенческую группу сравнения, среди 53 лиц, входящих в клиническую группу, а также среди 20 лиц, входящих в группу «нормы» (критериями исключения стали возраст моложе 18 лет и прием психотропных лекарственных препаратов на момент проведения обследования; для группы «нормы» дополнительным критерием исключения стало наличие признаков патологических изменений на ЭЭГ). Для статистической обработки использовался пакет программ SPSS, версия 16.

Результаты и обсуждение

Основной формой интерпретации нейрофизиологического обследования лиц с синдромом Икара стал анализ межструктурного взаимодействия корковых зон головного мозга, который был условно разделен нами на две группы показателей. Первая группа определялась на основании взаимодействия правой теменно-затылочной области (пТЗО) с остальными отделами коры, так как именно данная область играет ведущую роль в развитии психики и интеллекта и имеет немаловажное значение при многих психических нарушениях [10, 18, 19]. Вторая группа показателей описывает связь между одноименными областями полушарий головного мозга. Нами не были обнаружены статистически значимые различия между клинической и студенческой выборками обследованных с синдромом Икара (что косвенно подтверждает правильность трактовки данного психического образования как формы психопатологического диатеза с возможностью перехода его в манифестную форму психических расстройств и обратно), вследствие чего обе данные выборки были объединены в «основную» группу исследования (ОГ), и сравнивались с контрольной группой «нормы» (ГН). Результаты межкорковых взаимодействий по данным кросскорреляционного анализа представлены в табл. 2.

Как для ОГ, так и для ГН характерной особенностью была сохранность связей между пТЗО и всеми структурами лобных, центральных, каудальных и височных областей. Следующей особенностью был их «источный» характер, т.е. пТЗО служила источником связи с большинством корковых зон. Подобные показатели кросскорреляции достоверно отличают лиц с синдромом Икара от пациентов с резидуальными органическими поражениями ЦНС и клиническими значимыми формами минимальной мозговой дисфункции [10]. Однако анализ наиболее выраженных связей пТЗО в ГН выявил наибольшую силу взаимодействия между нею и правыми среднефронтальными структурами, правыми центральными и височными структурами и правой затылочной и левой теменной областью. ККр при этом составлял от 0,6 до 0,85. В ОГ наблюдалась подобная тенденция кросскорреляционных связей с достоверно более низким ККр (преимущественно

0,6-0,7) и заметно более низким уровнем связи с правыми среднелобными структурами. Что касается связей, носящих «сточный» характер, то они наблюдались только в ОГ между пТЗО и правой затылочной и правой задневисочной областью. Вместе с тем, стоит отметить, что в ОГ большая часть связей пТЗО со всеми лобными, передневисочными, левыми средне-и задневисочными отделами носит весьма среднюю силу при $K_{кр} < 0,5$, но $> 0,3$. Кроме того, заметно, что показатели t у обследованных ОГ обладают большей амплитудой — а это указывает на то, что, зачастую, даже сохраненные связи между отделами головного мозга у данных лиц осуществляются через подкорковые структуры с сопутствующей их ирритацией [10]. Все перечисленные показатели достоверно отличают обследованных ОГ от ГН и указывают на наличие у них признаков очень слабой («мягкой») минимальной дисфункции мозга, что подтверждается данными анамнеза и неврологического обследования. Таким образом, согласно выявленной закономерности, лица с синдромом Икара в большинстве своем занимают промежуточное положение между группой «нормы» и пациентами с резидуальной органической патологией ЦНС [10]. Это подтверждает, во-первых, положение о нарушении у них ассоциативных отделов головного мозга, а, во-вторых, указывает на слабые, субклинические проявления указанного нарушения. Причем, по-видимому, участие органического фактора, пусть и исключительно слабого, в какой-то степени необходимо для возникновения синдрома Икара в качестве триггера, активирующего работу головного мозга, но не снижающего при этом качества его работы в результате повреждения [3].

Что касается межполушарных связей в ОГ, то они в целом отличаются от аналогичных в ГН в сторону понижения их силы, что вновь демонстрирует нарушение межкорковых (ассоциативных) взаимодействий. Отличительной особенностью лиц с синдромом Икара является при этом увеличение показателей синхронности межлобных связей, превышающих нормативные, что в свою очередь: 1 — указывает на высокую степень ирритации подкорковых структур, 2 — является признаком повышенной возбудимости нервных структур головного мозга, проявляющейся с одной стороны высокими показателями интеллекта, а с другой — неспецифически характерной также для пациентов с шизофреническими и эпилептическими симптомами [2].

Качественный анализ мнестических и attentionных процессов лиц с синдромом Икара выявляет характерные их особенности, заключающиеся в большом значении эмоционально-мотивационной сферы при их функционировании, такие как: склонность к формированию состояний, трактуемых как «аутотелический опыт потока», множественность и высокая гибкость системы селекции внимания, диссоциация энграмм вследствие изменения активации лимбической системы и т.д. [16] Совокупность описанных признаков характер-

Таблица 2. Средние показатели коэффициента кросскорреляции (ККр), времени максимума в мс (tmc) и стат. значимость различий (P) в основной группе (ОГ) и группе нормы (ГН) по отведениям (Отв)

Отв	ККр ОГ	ККр ГН	P	tmc ОГ	tmc ГН	P
FP1-P4*	0,433(0,334-0,578)	0,447(0,344-0,584)	> 0,05	6 (-44 — 118)	1 (-2,5 — 76,5)	< 0,05
FP2-P4	0,459±0,161	0,569±0,142	< 0,05	10 (-38 — 134)	2 (0 — 10,5)	< 0,05
F7-P4*	0,408 (0,305-0,569)	0,454 (0,334-0,589)	> 0,05	2 (-72 — 137)	2 (-0,5 — 118)	< 0,05
F3-P4*	0,440 (0,336-0,583)	0,587 (0,479-0,725)	< 0,05	4 (-43 — 90)	2 (0 — 56)	< 0,05
F4-P4*	0,464(0,345-0,595)	0,754 (0,603-0,851)	< 0,05	6 (-40 — 90)	2 (0 — 7)	< 0,05
F8-P4	0,456±0,153	0,612±0,161	< 0,05	4 (-40 — 74)	2 (0 — 11,5)	< 0,05
T3-P4*	0,394 (0,322-0,527)	0,679 (0,452-0,767)	< 0,05	2 (-48 — 52)	2 (0 — 6,5)	< 0,05
C3-P4	0,479±0,148	0,686±0,139	< 0,05	2 (-42 — 52)	2 (0 — 6,5)	< 0,05
C4-P4	0,614±0,177	0,806±0,117	< 0,05	2 (-4 — 6)	2 (0 — 2)	< 0,05
T4-P4*	0,657 (0,473-0,757)	0,787(0,627-0,842)	< 0,05	0 (-4 — 4)	2 (0 — 4,5)	< 0,05
T5-P4*	0,385 (0,310-0,492)	0,489 (0,379-0,589)	< 0,05	2 (-55 — 80)	0 (-6 — 6)	< 0,05
P3-P4*	0,675 (0,562-0,766)	0,831(0,713-0,906)	< 0,05	0 (-2 — 4)	0 (0 — 2)	< 0,05
T6-P4	0,597±0,161	0,659±0,158	< 0,05	-2 (-8 — 4)	2 (0 — 8)	> 0,05
O1-P4	0,580±0,163	0,539±0,196	> 0,05	0 (-6 — 28)	1 (-4 — 48)	< 0,05
O2-P4*	0,784 (0,661-0,882)	0,678(0,549-0,809)	< 0,05	-2 (-4 — 2)	0 (-4 — 2)	< 0,05
FP1-FP2*	0,832 (0,712-0,891)	0,664 (0,598-0,819)	< 0,05	0 (0 — 2)	0 (0 — 2)	< 0,05
F7-F8	0,469±0,171	0,588±0,173	< 0,05	2 (-50 — 50)	0 (0 — 8)	< 0,05
F3-F4*	0,831 (0,741-0,891)	0,768 (0,638-0,834)	< 0,05	0 (0 — 2)	0 (0 — 2)	< 0,05
T3-T4*	0,346 (0,289-0,453)	0,625 (0,408-0,679)	< 0,05	2 (-80 — 112)	0 (-2 — 4)	< 0,05
C3-C4	0,585±0,177	0,738±0,089	< 0,05	0 (-2 — 4)	0 (0 — 2)	< 0,05
T5-T6*	0,359 (0,289-0,449)	0,455(0,388-0,567)	< 0,05	4 (-163 — 155)	-4 (-28 — 3)	< 0,05
P3-P4*	0,675 (0,561-0,763)	0,838 (0,719-0,910)	< 0,05	0 (-4 — 4)	0 (0 — 2)	< 0,05
O1-O2*	0,791 (0,702-0,868)	0,885(0,721-0,938)	< 0,05	0 (-2 — 2)	0 (-2 — 0)	< 0,05

Примечание к таблице. * обозначены показатели ККр, не подчиняющиеся закону нормального распределения Гаусса (определенному по критериям Колмогорова-Смирнова и Шапиро-Уилки). Эти показатели даны в квартилях: их значением является медиана и данный в скобках межквартильный размах, значение определено по критерию Манна-Уитни, по такому же принципу представлены все показатели, также не распределяющиеся «нормально». Остальные показатели ККр подчиняются закону Гаусса, их значения являются средними арифметическими, рядом указано среднее квадратичное отклонение, значение определено по критерию Стьюдента для несвязанных выборок.

на для всех обследованных респондентов, и может быть охарактеризована с точки зрения вышеуказанных нейрофизиологических показателей как склонность их к снижению селекции перерабатываемой информации в сторону избыточности и высокой степени зависимости от эмоционального статуса обследуемого на момент проведения эксперимента. При этом исключительно рельефно — как и в случае свойств и особенностей мышления обследуемых лиц (см. ниже) — выступают ослабление предметной однозначности и «полисемантизм», изменение степени детерминации познавательной деятельности социальными факторами [9].

Уровень интеллекта у лиц с синдромом Икара в основном превышает показатели средние по популяции (табл. 3).

Примечание к таблице. Различие между показателями клинической и студенческой групп и среднепопуляционными нормами статистически значимо для всех показателей IQ: $P < 0,05$

Тем не менее, основной особенностью интеллекта данных лиц является не показатель IQ, который всегда вызывает много споров в отношении его релевантности в качестве детектора уровня интеллектуального развития, а такие его свойства как высокие «ингенитивность», «версативность» и «рапидность», определяющие соответ-

Таблица 3. Сравнительные характеристики уровня интеллектуального развития лиц с синдромом Икара по отношению к средне-популяционным показателям

IQ показатель	Уровень интеллектуального развития	Процент выявления (в популяции)	Процент выявления (клиническая группа)	Процент выявления (студенческая группа)
120 и выше	Высокий и весьма высокий интеллект	8,9 %	19,4 %	34,5 %
110-119	«Хорошая норма»	16,1 %	33,9 %	38,5 %
90-109	Средний уровень	50,0 %	42,7 %	27 %
80-89	«Сниженная норма»	16,1 %	4 %	-
79 и ниже	Пограничный уровень, и уровень умственного дефекта	8,9 %	-	-

ственно «глубину», «широту» и «быстроту» индивидуального ума [13]. Наиболее полно эти свойства выступают при исследовании качественных особенностей мышления лиц с синдромом Икара, при обследовании которых нами были обнаружены следующие основные изменения процессов ментальной активности:

1.Нарушение операциональной стороны мышления проявлялось как в виде снижения, так и в виде искажения уровня обобщения. При этом необходимо отметить, что снижение уровня обобщения у обследованных лиц, хотя и проявляется в виде использования при классификации и исключении объектов конкретно-ситуационных сочетаний признаков, что в своей выраженной форме характерно для больных эпилепсией, тем не менее, не связано со снижением интеллекта или недостаточным развитием мыслительных операций, наступающих как эффект прогрессирования последней. Использование непосредственных представлений о предметах и явлениях происходит в силу крайней степени детализации при работе с объектами: многие респонденты включали в перечень операциональных признаков текстуру предоставляемого экспериментального материала, качество его обработки, изменения, произошедшие в результате его использования и т.д. Конкретно-ситуационные признаки входили при этом в состав последующей группировки с не меньшей частотой, чем признаки формальные, случайные, «латентные» (в терминологии Ю.Ф. Полякова), связанные с искажением процесса обобщения. Которые, однако, в свою очередь, практически никогда не достигают степени выраженной бессодержательности и выхолощенности, характерной для больных шизофренией [9, 14].

2.Нарушение личностного компонента мышления и саморегуляции познавательной деятельности были в той или иной степени представлены у всех обследованных респондентов с синдромом Икара, хотя частота их выявления сильно варьировала в зависимости от методики исследования и эмоционального состояния респондента. Лица с синдромом Икара исключительно часто используют в процессе мышления признаки предметов, которые важны непосредственно для них, имеют некую связь с их мотивационно-эмоциональным состоянием, а также их личным опытом (лабиль-

ность признаков как проявление «циклоидности»). При этом явно снижена детерминация познавательной деятельности социальными факторами и ослабление предметной однозначности объектов, что проявляется признаками разноплановости и эгоцентризма (термин Ж. Пиаже, описанный им в качестве основного признака «незрелого», детского мышления).

Таким образом, для лиц с синдромом Икара в целом характерна тенденция, свидетельствующая о снижении уровня избирательности, обусловленная ограниченностью регулирующего влияния факторов социального опыта на мыслительную деятельность с преобладанием детализации используемых признаков, их «латентности» и разнообразия группировок, носящих смешанный характер и в совокупности не могущих быть отнесенными к особенностям группирования, присущим какому-то одному кругу психопатологии мышления [14]. Результаты исследования описанных особенностей мышления по модифицированной нами методике «Исключение объектов» (схему модификации см. в разделе «Материалы и методы») показали отсутствие статистически значимого различия между студенческой и клинической группами, и наличие его между этими группами и группой «нормы» (табл. 4):

Таблица 4. Показатели степени активизации «латентных» признаков лицами с синдромом Икара (основная группа ОГ) и группой нормы (ГН), а также статистическая значимость различий (Р)

ОГ	ГН	Р
1,5 (1,0 — 2,0)	0,5 (0,5 — 1,5)	P < 0,001

Выводы

1.В свете полученных данных мы рекомендуем отнести все вышеописанные психические образования — «синдром Икара», «комплекс Икара», «височное расстройство личности» — к одной группе расстройств, которые могут рассматриваться как «смешанная» форма психопатологического диатеза под общим названием «расстройство интеграции идентичности».

2.Основной особенностью нейрофункционального лица с расстройством интеграции идентич-

ности является нарушение у них процессов интегративного синтеза в ассоциативных (правой теменно-затылочной и лобных) областях коры головного мозга;

3. Данное нейрофизиологическое нарушение проявляется у лиц с расстройством интеграции идентичности также в системе высших психических функций, отражаясь на работе всех без исключения когнитивных процессов, что проявляется в особенностях их психологических (в том числе эмоционально-личностных) характеристик;

4. Подобное соотношение протекания когнитивных процессов и физиологических показателей работы головного мозга лиц с расстройством интеграции идентичности указывает на теоретическую и практическую обоснованность концепции психофизиологического изоморфизма, обозначающую тождественность структуры объективного нейрофункционального и субъективного нейрокогнитивного индивидуально-го опыта.

Литература

1. Бадалов А.А., Бровкина С.Н. Синдром Икара как смешанная форма психопатологического диатеза // *Неврологический вестник*. — 2016. — Т. XLVIII. Вып.4 — С. 77-80.
2. Биопотенциалы мозга человека. Математический анализ / Под редакцией В.С. Русина; АМН СССР. — М.: Медицина. — 1987. — 256 с.
3. Богоявленская, Д.Б. Природа детской одаренности [Текст] / Д.Б. Богоявленская // *Одаренный ребенок*. — 2002. — № 1. — С. 6-13.
4. Бронин С. Я. Малая психиатрия большого города. — М.: «Закал». — 1998. — 272 с.
5. Карнышев А.Д. Изоморфизм и эмерджентность как феномены нейрофизиологии и организационной психологии [Электронный ресурс] // *Организационная психология*. — 2015. Т. 5. — №3. — С.26-48. URL: <http://orgpsyjournal.hse.ru>
6. Короленко Ц.П., Завьялов В.Ю. К вопросу о патологии воображения при височной эпилепсии. Банищikov В.В., Короленко Ц.П., Завьялов В.Ю. (ред.) *Эмоции и воображение*. — Москва. Всероссийское общество невропатологов и психиатров. — 1975. — С. 72-99.
7. Корсакова Н.К., Плужников И.В. Нейропсихологический подход к изучению процессов адаптации // *Наследие А.Р. Лурии в современном научном и культурно-историческом контексте: К 110-летию со дня рождения А.Р. Лурии*. — Факкультет психологии МГУ имени М.В. Ломоносова. — М. — 2012. — С. 70-92.
8. Коцюбинский А.П., Шейнина Н.С., Пенчул Н.А. Предвестники психического заболевания. Сообщение 1. Психопатологический диатез // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2013. — № 3. — С. 3-10.
9. Критская В.П., Мелешко Т.К., Поляков Ю.Ф. Патология психической деятельности при шизофрении: мотивация, общение, познание. — М. — 1991. — 256 с.
10. Лохов М.И., Фесенко Ю.А., Чурилов Л.П. Диагностика поведенческих расстройств и психических образований детского возраста в начальной стадии на основе кросскорреляционного анализа электроэнцефалографии как метод предупреждения тяжелых социальных последствий // *Общество. Среда. Развитие*. — 2010. — № 3. — С. 190-197.
11. Малинина Е.В. Преморбидные психические расстройства при эпилепсии в детском возрасте // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2006. — Т.16. — С. 28-32.
12. Новиков Ф. А. Дискретная математика для бакалавров и магистров: учебник / Ф. А. Новиков. — 2-е изд. — Санкт-Петербург: Питер. — 2014. — 399 с.
13. Рыжов Б.Н. Системные основания психологии (продолжение) // *Системная психология и социология*. — 2010. — № 2. — С. 5-24.
14. Чередникова, Т.В. Аналитический обзор отечественных теорий нарушений мышления при шизофрении / Т.В.Чередникова // *Социальная и клиническая психиатрия*. — 2014. — Т. 24. — С. 85-90.
15. Betts T.A. Psychiatric disorder in epilepsy—In: Duncan J.S., Gill J. Q. (eds) *Lecture notes British branch of the International League against epilepsy*. — Oxford: Keble College. — 1995. — P. 153-158.
16. Csikszentmihalyi M. The flow experience // *The encyclopedia of religion*. V. 5/M. Eliade (ed.). — New York: Macmillan. — 1987. — P. 361-363.
17. C. S. Hall, G. Lindsey. *Theories of Personality*. — New York: John Wiley and Sons. — 1970.
18. Flor-Henry P, Fromm-Auch D, Schopflocher D. Neuropsychological dimensions in psychopathology. In: Flor-Henry P, Gruzelier J, eds. *Laterality and Psychopathology*. — Amsterdam, the Netherlands: Elsevier Bio-Medical Press. — 1983. — P. 59-82.
19. Heilman, K. M., Voeller, K. S., & Nadeau, S. E. A possible pathophysiologic substrate of attention deficit hyperactivity disorder. — *Journal of Child Neurology*. — 1991. — V.6. — P. 76-81.
20. Korolenko Ts., Dmitrieva N., Spijs T. Clinical Traits of Temporal Lobe Personality in the Inhabitants of North Siberia. — *American International Journal of Contemporary Research*. — 2012. — Vol.2. — P. 13-19.
21. Murray H. A. *American Icarus* // *Clinical Studies of Personality* / Burton A., Harris R. E. (Eds.). — N.Y.: Harper and Row. — 1955.
22. Wiklund N. The Icarus Complex. Studies of an Alleged relationship Between Fascination for Fire, Enuresis, High Ambition, and Ascensionism. — *Lund. Department of Psychology*. — 1978. — P. 272.

Сведения об авторах

Бадалов Андрей Аскарлович — врач-психиатр; старший преподаватель кафедры медицинской психологии, психиатрии и психотерапии Кыргызско-Российского Славянского университета. E-mail: andrey.badalov@bk.ru

Бровкина Светлана Николаевна — историк; магистр психологии; завуч кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. E-mail: brovkina04@gmail.com

Давидович Мария Евгеньевна — врач-психиатр; ассистент кафедры психиатрии, психотерапии и наркологии Кыргызской государственной медицинской академии им. И. К. Ахунбаева. E-mail: Mariya_Saveleva_E@mail.ru

Кутаевский Илья Александрович — младший научный сотрудник Института систем информатики имени А. П. Ершова СО РАН. E-mail: ilya.kugaevsky@gmail.com

Мамадумарова Зарина Ибрагимжановна — врач-невропатолог; ОсОО Неврологический Центр «Кортекс». E-mail: mamadumarova87@mail.ru

Суманов Евгений Васильевич — кандидат медицинских наук, врач функциональной диагностики высшей категории «Медицинского центра нейрофизиологических и сосудистых исследований». E-mail: sum-evgenij@yandex.ru

Улитина Юлия Владимировна — врач-психиатр Республиканского Центра Психического Здоровья. E-mail: Uliya.ulitina88@mail.ru

Кадырова Асель Ширдакбековна — врач-невропатолог, к.м.н.; ОсОО Неврологический Центр «Кортекс». E-mail: kadyrovasel-nv@mail.ru

Деменция с тельцами Леви

Левин О.С., Васенина Е.Е., Чимагомедова А.Ш., Дудченко Н.Г.

Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования, Москва

Резюме. В лекции представлены современные представления о клинической картине, диагностике и лечении деменции с тельцами Леви (ДТЛ), на долю которой приходится примерно 10% случаев деменции. В историческом аспекте рассмотрены нозологический статус ДТЛ и проблема соотношения ДТЛ и болезни Паркинсона, которые, по-видимому, представляют собой два фенотипических варианта единого нейродегенеративного процесса («болезни с тельцами Леви»). Предложены подходы к формулированию диагноза и кодированию ДТЛ в соответствии с МКБ-10. Проанализирована роль ингибиторов холинэстеразы, антипсихотических средств, леводопы, разагилина и других средств в лечении пациентов с ДТЛ.

Ключевые слова: деменция с тельцами Леви, болезнь Паркинсона, леводопы, разагилин

Dementia with Lewy bodies

Levin O.S., Vasenina E.E., Chimagomedova A.Sh., Dudchenko N.G.

Russian medical Academy of continuous professional education

Summary. The lecture presents modern concept of the symptoms, diagnosis and treatment of dementia with Lewy bodies (DLB), which accounts for about 10% of cases of dementia. The nosological status of DLB and the problem of ratio of DLB and Parkinson's disease which, apparently, represent two phenotypic variants of one neurodegenerative process («diseases with Lewy bodies») are considered in historical aspect. Approaches to the diagnosis and coding of DLB in accordance with ICD-10 are proposed. The role of cholinesterase inhibitors, antipsychotics, levodopa, rasagiline and other drugs in the treatment of patients with DLB is analyzed.

Key words: dementia with Lewy bodies, Parkinson's disease, levodopa, rasagiline

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, чаще всего начинающееся в пожилом возрасте и проявляющееся нарастающим когнитивным снижением, которое сопровождается симптомами паркинсонизма, психотическими нарушениями и вегетативной недостаточностью [2, 4, 8, 9]. Хотя ретроспективно мы можем сказать, что случаи, которые мы бы теперь квалифицировали как ДТЛ, неоднократно на протяжении последнего века описывались в медицинской литературе под разными диагнозами, подлинная научная история ДТЛ начинается с конца 70-х годов и связана с именем японского исследователя Кенжи Косака, описавшего серию пациентов с деменцией, у которых при аутопсии в коре больших полушарий были обнаружены тельца Леви [21].

Нельзя не вспомнить и о самом Фридрихе Леви — знаменитом немецком патоморфологе, в 30-х годах, спасаясь от нацистов, перебравшемся в США, а в 1912 году в 27-летнем возрасте в Бреслау (Вроцлаве), где он тогда работал, сделавшем главное открытие своей жизни — описавшем эозинфильные включения в нейронах нескольких зон головного мозга у пациентов с болезнью Паркинсона (БП). Ф. Леви обнаружил внутриклеточные включения в моторном ядре блуждающего нерва и ядре Мейнерта, но не в черной субстанции, с поражением которой в настоящее время связывают развитие основных двигательных нарушений при БП. Эту задачу выполнил другой молодой ученый — наш соотечественник К.Н. Третьяков, который в 1917 году, находясь на стажировке в парижской клинике Сальпетриер, описал дан-

ные включения в клетках черной субстанции и предложил называть их «тельца Леви» [4]. В течение нескольких десятилетий тельца Леви считались патоморфологическим маркером БП. Однако после работ К. Косака стало ясным, что речь идет о принципиально новом состоянии, связанном с тельцами Леви, основным проявлением которого является не паркинсонизм, а деменция. Косака предложил обозначать его как болезнь диффузных телец Леви, что отражало более широкую распространенность патологического процесса, который не ограничивался подкорковыми структурами, а распространялся на лимбическую систему и церебральную кору.

Опубликованная на английском языке работа К. Косака произвела «взрыв». По всему миру стали сообщать о новых и новых случаях деменции, связанной с тельцами Леви. Этому способствовал прогресс в гистохимических методах обнаружения корковых телец Леви, которые недостаточно хорошо выявлялись традиционным гематоксилин-эозином. Появление методик окрашивания, основанных на применении антител к убиквитину, а затем и к альфа-синуклеину — белку, оказавшемуся основным компонентом телец Леви, позволило более надежно выявлять их в корковых нейронах. В результате обнаружилось, что, во-первых, дегенеративный процесс с образованием телец Леви, является относительно частой причиной деменции, а во-вторых, в большинстве случаев он проявляется столь характерной клинической картиной, что его можно диагностировать прижизненно, опираясь на комплекс специфических клинических признаков [26].

Первый вариант критериев клинической диагностики «деменции с тельцами Леви» был разработан международной группой экспертов под руководством I. McKeith в 1995 году, затем совершенствовались в 1999, 2005, 2017 гг. [23, 25, 27]. Специфичность критериев 2005 года оказалась достаточно высокой (92%), что позволяет избежать ложноположительной диагностики заболевания, но его чувствительность остается более низкой (83%), то есть, следуя критериям, мы пропускаем не менее четверти случаев заболевания с атипичной симптоматикой [27]. В связи с этим потребовалась новая редакция критериев, которая была опубликована в 2017 году. Она направлена на более ранний диагноз ДТЛ, поскольку он, с одной стороны, позволяет избежать ухудшений, прежде всего связанных с психофармакологическими средствами, а с другой стороны, открывает дорогу для назначения средств, способных замедлить нарастание симптомов.

Эпидемиология

Показатели частоты деменции с тельцами Леви (ДТЛ) в разных исследованиях сильно варьируют, даже при применении одних и тех критериев диагностики, что отражает ее сложность. При усреднении опубликованных данных можно заключить, что на долю ДТЛ приходится примерно 10-15% всех случаев деменции [4, 28], причем с возрастом доля ДТЛ (по крайней мере, в качестве одного из компонентов смешанного патологического процесса) увеличивается и у лиц старше 80 лет достигает 25%. На 1 случай ДТЛ приходится примерно 4 случая болезни Альцгеймера, 2 случая сосудистой деменции и 1 случай болезни Паркинсона с деменцией. Заболеваемость ДТЛ у мужчин и женщин примерно равна. Возраст начала заболевания может колебаться в широких пределах от 40 до 90 лет, но чаще всего ДТЛ дебютирует на 7-8 десятилетиях жизни [25]. При аутопсии тельца Леви находят примерно у трети умерших пожилых лиц, что позволяет отнести нейродегенерацию, связанную с формированием этих включений, к наиболее универсальным патологическим процессам, связанным со старением.

Этиология

Как и при болезни Альцгеймера (БА), большинство случаев ДТЛ носит спорадический характер, тем не менее, складывается впечатление, что семейные случаи при ДТЛ встречаются чаще, чем при БА или сосудистой деменции. Примерно у половины пациентов с ДТЛ выявились один или несколько родственников первой линии, страдавших деменцией или паркинсонизмом. В семейных случаях ДТЛ наблюдается клинический полиморфизм, затрудняющий медико-генетический анализ. Лишь в сравнительно небольшой части семейных случаев ДТЛ выявлены генетические мутации: трипликация гена α -синуклеина на 4-й хромосоме, мутации в гене LRRK2 на 12-й хромосоме

мутацией, изменения гена на коротком плече 2-й хромосомы (2q35-36), функциональное предназначение которого остается неясным. К факторам генетической предрасположенности к ДТЛ относят аллель $\epsilon 4$ гена апополипротеина Е на 19-й хромосоме и мутации в гене бета-глюкоцереброзидазы на 1-й хромосоме, которые повышают риск развития ДТЛ в пожилом возрасте. Что касается факторов внешней среды, которые бы способствовали развитию ДТЛ у лиц с наследственной предрасположенностью, следует констатировать, что на сегодняшний день они неизвестны [28].

Патоморфология

Макроскопически у большинства больных ДТЛ, как и при множестве других нейродегенеративных заболеваний, выявляется диффузная атрофия мозга с расширением корковых борозд и боковых желудочков, хотя в среднем она менее выражена, чем при БА. Об этом же свидетельствуют и данные нейровизуализации, хотя и при ДТЛ, и при БА следует отметить крайнюю вариабельность степени церебральной атрофии. Тельца Леви и часто сопутствующие им «невриты Леви» — гистопатологические маркеры ДТЛ — возникают в результате скопления агрегатов альфа-синуклеина соответственно в теле нейронов или их отростках. Альфа-синуклеин и в норме присутствует в головном мозге, обеспечивая функционирование пресинаптических окончаний. При патологии происходит избыточное накопление альфа-синуклеина в клетке — либо в силу его избыточной продукции, либо из-за нарушения его внутриклеточного метаболизма. Таким образом, ДТЛ можно отнести к группе синуклеинопатий, куда также относятся БП и мультисистемная атрофия [17].

Развитие деменции при ДТЛ ассоциируется с дегенеративным процессом неокортексе и лимбической коре, прежде всего в передней поясной, парагиппокампальной извилинах, лобной и теменной коре. Как показывают современные методы функциональной нейровизуализации, уже на раннем этапе возникает снижение функции (гипометаболизм/гипоперфузия) затылочной коры, что может служить одним из дифференциально-диагностических признаков, отличающих ДТЛ от БА. Удивительно, но при этом атрофия и микроскопические признаки дегенерации, включая тельца Леви, в затылочной коре оказываются весьма умеренными. Таким образом, дисфункция затылочной коры, которая может ассоциироваться с ранним развитием зрительно-пространственных нарушений, по-видимому, связана с нарушением нейрохимических процессов (например, холинергической денервацией). Развитие паркинсонизма, наблюдаемое у большинства больных ДТЛ, связано с вовлечением в дегенеративный процесс черной субстанции и полосатого тела, расстройство сна — с поражением стволовых структур. Развитие вегетативной дисфункции объясняется как поражением стволовых ядер, так и вовлечением периферических вегетативных структур, что уже на

раннем этапе заболевания ведет к вегетативной дегенерации сердца [9, 17].

В некоторой части случаев дегенерация с формированием телец Леви наблюдается относительно изолированно, тогда в другой и, возможно, более многочисленной части случаев она сопровождается отложением в мозге амилоидного белка с формированием амилоидных бляшек, что сближает ДТЛ с БА, однако другой маркер БА — нейрофибриллярные клубочки, представляющие собой отложения внутри нейронов тау-протеина, от распространения которых в решающей степени зависит тяжесть повреждения мозга — в подавляющем большинстве случаев ДТЛ отсутствует. Поэтому нельзя сказать, что ДТЛ — результат комбинации БП и БА, как иногда об этом говорили ранее.

Взаимоотношение ДТЛ и БП

Является ли ДТЛ и БП — двумя вариантами одного заболевания или двумя разными нозологическими формами? Эта проблема за последние 10 лет бурно обсуждалась, но так и не нашла окончательного решения [28]. С одной стороны, между ДТЛ и БП много общего и прежде всего сами тельца Леви, с другой стороны, имеются существенные различия. Но так ли эти различия принципиальны, чтобы говорить о разных нозологических формах? Попробуем подойти к данной проблеме системно. В рамках каждой нозологической формы возможно большое число вариантов. Что же скрепляет их в единую болезнь? На наш взгляд, можно говорить о своего рода «триединстве» критериев нозологической формы:

Критерий каузальный — предполагает единство этиологии и патогенеза

Критерий морфологический или гистохимический — устанавливает единство патоморфологических изменений, как на клеточном, так и на субклеточном уровнях.

Критерий клинический, включающий единство клинических проявлений, сходство течения, общие подходы к лечению.

«Триединство» предполагает наличие всех трех критериев, при этом речь не идет о полной идентичности, скорее об отсутствии непреодолимых качественных различий. Тогда как количественные различия допускаются и могут быть основой вариативности в рамках одной нозологической формы. Хорошим примером может служить история представлений о мультисистемной атрофии. В первой половине 20-го века были описаны 3 разных клинических синдрома, имевших, казалось бы, различный морфологический субстрат: стриатонигральная дегенерация, синдром Шая — Дрейджера и оливопонтocerebellарная атрофия. Однако в 70-х годах удалось установить, что в основе первых двух и большинства случаев третьего синдромов лежит один и тот же дегенеративный процесс с формированием олигодендроглиальных включений, состоящих из того же альфа-синуклеина. Кроме того, помимо морфологического критерия, удалось подтвердить

наличие клинического критерия — оказалось, что по мере прогрессирования заболевания в той или иной степени выстраивается комбинация признаков всех трех синдромов. Что касается каузального критерия, то можно говорить об общих патогенетических звеньях и общей этиологии.

Посмотрим с этих позиций на соотношение ДТЛ и БП. Начнем с морфологического критерия — в основе обоих состояний лежит общий дегенеративный процесс, главная характеристика которого — накопление альфа-синуклеина с формированием телец Леви. Следует оговорить, патогенная значимость самих телец Леви остается дискуссионной — наиболее токсичная форма альфа-синуклеина — сравнительно небольшие олигомеры, именно они запускают вторичные звенья патологического процесса, ведущего к гибели клеток. Сами тельца Леви, по-видимому, не приближают гибель клетки, хотя, возможно, и не отдалают ее. Эта также общая черта и ДТЛ, и БП. Безусловно, существуют и различия на патоморфологическом уровне. В первую очередь, это разная последовательность охвата различных структур головного мозга. При БП, в соответствии с концепцией Н. Braak, процесс, условно говоря, развивается «снизу — вверх»: от ядер ствола и, возможно, периферических вегетативных структур — к подкорковым ядрам, лимбической системе и далее к коре. Это объясняет отставленное развитие деменции при БП [12, 22].

При ДТЛ патологический процесс развивается «не по Брааку» [19]. В части случаев можно говорить, что дегенерация распространяется «сверху вниз» — от коры к подкорковым образованиям — именно поэтому развитие деменции опережает развитие паркинсонизма. Но чаще дегенеративный процесс охватывает нервную систему с разных сторон — при этом одновременно поражаются весьма удаленные участки мозга и даже структуры периферической вегетативной системы. Таким образом, для ДТЛ характерен более агрессивный, быстрее прогрессирующий патологический процесс, но эти отличия скорее количественного, чем качественного порядка. Возможно, что такие качественные особенности морфологических изменений, как отложение амилоида в мозге, первичные дегенеративные изменения лимбической системы, а также стриатума (последние определяют низкую чувствительность дофаминергических средств) — скорее отражение более агрессивного варианта развития болезни, нежели признаки, указывающие на самостоятельный нозологический статус. К тому же, финальная фаза развития дегенеративного процесса при ДТЛ и БП с деменцией скорее общая, чем различная: патоморфологу, если он не знает анамнеза, будет весьма трудно отличить два этих состояния. Тельца Леви в коре обнаруживаются у 75-95% пациентов с БП. С другой стороны, отложения амилоида, считавшиеся более характерным для ДТЛ, обнаруживаются более чем у половины больных БП с деменцией [30].

В спектре клинических проявлений между ДТЛ и БП также нет непреодолимой грани. Безусловно, можно называть много различий, но они скорее носят количественный характер и преимущественно предопределяются различиями в последовательности вовлечения мозговых структур. Что касается каузального критерия, то на сегодняшний день нельзя говорить о качественных различиях в этиологии и патогенезе ДТЛ и БП (возможно, в силу того, что ДТЛ они мало изучены).

Суммируя, можно сказать, что БП и ДТЛ скорее следует рассматривать не как две отдельные нозологические формы, а скорее, как два синдрома в рамках единого спектра, как два разных фенотипических варианта единого нейродегенеративного процесса, который, по предложению Mc Keith и соавт. (2005) может быть условно обозначен как «болезнь с тельцами Леви» [25]. Еще одним важным клиническим аргументом в пользу такого подхода является выявление многочисленных переходных форм, когда клиницисту трудно провести грань между двумя диагнозами. В связи с этим возникает и другой вопрос: «А надо ли эту грань проводить?». Тем не менее, по нашему убеждению, необходимо отличать больных ДТЛ от больных БП, так как это предопределяет разные подходы к ведению пациентов, особенно на ранней стадии. На поздних стадиях БП, когда присоединяется деменция, постепенно нивелируются различия не только в фенотипах, но и в подходах к терапии БП и ДТЛ.

В одной из последних публикаций Mc Keith остроумно сравнил дискуссии, являются ли ДТЛ и БП одной или двумя болезнями, с ожесточенными спорами, которые вели персонажи «Путешествия Гулливера» Д.Свифта по поводу того, следует ли разбивать яйцо с острого или тупого конца [28]. Возможно, что рассмотрение ДТЛ и БП в рамках единого заболевания — это промежуточная точка в дискуссии, и активно ведущаяся сейчас работа по изучению биомаркеров в биологических жидкостях изменит взгляд на эту проблему.

В любом случае актуальным представляется изучение тех факторов, модифицирующее действие которые предопределяют разные сценарии развития патологического процесса («болезни телец Леви»), в том числе в его наиболее агрессивном варианте при ДТЛ. На сегодняшний день можно назвать, по меньшей мере, два таких фактора. Во-первых, старение — чем позднее дебютирует БП, тем в большей степени ее клинические проявления близки к ДТЛ [21]. Во-вторых, генетический. Хорошо известно, что мутация гена альфа-синуклеина, заключающаяся в его удвоении (дупликация), клинически проявляется картиной, типичной для БП, а вот утроение (трипликация) этого гена, в результате которого усиливается продукция альфа-синуклеина, приводит к клинической картине, соответствующей ДТЛ — и по раннему развитию деменции, и по раннему проявлению вегетативной недостаточности.

Клинические проявления

Спектр клинических проявлений ДТЛ весьма широк и включает когнитивные, нейропсихиатрические, двигательные нарушения, вегетативную дисфункцию, нарушения сна и бодрствования [2, 4, 8, 22]. Нарушения в каждой из этих сфер должны быть выявлены и тщательно оценены, что важно как для диагностики, так и для планирования терапии.

Когнитивное снижение — облигатное проявление ДТЛ. Большинство случаев ДТЛ характеризуется своеобразным нейропсихологическим профилем, в котором причудливо переплетаются расстройства подкоркового и коркового характера. На ранней стадии в нейропсихологическом статусе доминируют нарушения нейродинамического и регуляторного типа, ведущим из которых является нарушения внимания, причем страдают как концентрация, так и особенно устойчивость внимания.

Для ДТЛ характерно также раннее и быстрое развитие зрительно — пространственных нарушений, являющихся одной из главных основных «визитных карточек» заболевания [5]. Поначалу затруднение в выполнении тестов объясняются скорее нарушением внимания, планирования и выполнения сложных конструктивных задач и лишь частично гнозиса. Но по мере прогрессирования заболевания довольно быстро присоединяются операциональные нарушения, связанные с дисфункцией зрительных ассоциативных путей. Со временем появляются ошибки зрительного распознавания предметов, знакомых, наконец, близких родственников. Более того, страдает идентификация и самого себя — видя свое отражение в зеркале пациент (обычно с продвинутой стадией ДТЛ) принимает его за другого человека (симптом зеркала). Нарушение регуляторных (лобных) и зрительно-пространственных функций служит одной из основных предпосылок для раннего появления зрительных галлюцинаций. Память при этом остается более сохранной и характеризуется дефектом не запоминания, консолидации и хранения, а скорее нарушением поиска и воспроизведения следов, что связано с дисфункцией лобных отделов и относительной интактностью медиальных отделов височных долей. Нередко родственники с удивлением слышат от больного в минуты просветления рассказ о событиях прошлой жизни с такими деталями, о которых сами давно забыли.

Другой характерной особенностью психического статуса служат флуктуации, характеризующиеся преходящими эпизодами снижения внимания и активности с аспонтанностью, ареактивностью, а иногда и спутанностью сознания. Подобные эпизоды ухудшений могут длиться от нескольких минут до нескольких часов и зачастую ошибочно расцениваются как проявления сосудисто-мозговой недостаточности или как эпилептический феномен. Флуктуации психического статуса встречаются и при других формах де-

менции — сосудистой деменции или БА, но только при ДТЛ они возникают уже на раннем этапе заболевания. При ДТЛ часто возникают и более долговременные флуктуации, характеризующиеся наличием «плохих» и «хороших» дней (флуктуации «второго порядка») или многодневными эпизодами декомпенсации основных проявлений заболевания (флуктуации «третьего порядка»).

Эпизоды декомпенсации часто бывают следствием неадекватной терапии, дегидратации, интеркуррентных заболеваний, перегревания, но иногда возникают и спонтанно. В тяжелых случаях они могут закончиться летальным исходом, в более легких — восстановлением прежнего функционального состояния. Но чаще всего восстановление бывает частичным, что переводит пациента на ступеньку выше в прогрессирующем течении заболевания.

Психотические нарушения — еще одна типичная, диагностически важная черта ДТЛ, которая нередко оказывает драматическое влияние на последующее течение заболевания [7]. Но, с другой стороны, хотелось бы подчеркнуть, что это не облигатный симптом ДТЛ, и не менее 20% больных не имеют психотических расстройств вплоть до финальной фазы заболевания. Иногда зрительные галлюцинации, считающиеся наиболее характерным вариантом психотических нарушений при ДТЛ, появляются уже в продромальной фазе заболевания, когда собственно еще нет нарушения повседневной активности, позволяющей диагностировать деменцию.

Спектр психотических нарушений при ДТЛ включает, наряду со зрительными галлюцинациями, так называемые «экстракампильные» феномены (ощущения присутствия постороннего или ощущения прохождения кого-либо мимо), галлюцинации иных модальностей (слуховые, тактильные, соматические), иллюзии, бредовые синдромы (часто связанные по содержанию с галлюцинациями), синдромы нарушения идентификации (например, синдром Капгра и др.), делирий. Нередко психотические расстройства провоцируются внешними факторами, прежде всего противопаркинсоническими средствами (особенно холинолитиками, агонистами дофамина, амантадином, в меньшей степени леводопой) или интеркуррентными заболеваниями, но предпосылки к их развитию складываются по мере прогрессирования дегенеративного процесса. Раннее выявление психотических нарушений имеет важное практическое значение, так как позволяет правильно спланировать лечения и избежать их быстрой эскалации от более простых и относительно легко купирующихся к сложным, резистентным к терапии.

Спектр нейропсихиатрических расстройств следует дополнить тревогой и депрессией, часто появляющихся уже на продромальной стадии заболевания, но сохраняющихся и на более поздних стадиях, а также такими синдромами, как апатия, возбуждение, расторможенность, которые, как правило, появляются на более поздней стадии заболевания, существенно затрудняя уход за больными.

Двигательные нарушения при ДТЛ в первую очередь характеризуются симптомами паркинсонизма. На более ранних стадиях экстрапирамидная патология встречается только у 50% больных и зачастую представлена сравнительно мягкими симптомами. Нередко это вводит в заблуждение врача-невролога, если он поверхностно осмотрел пациента и не обратил внимание на выраженные когнитивные и нейропсихиатрические расстройства. В результате он ошибочно диагностирует раннюю стадию БП и в соответствии с этим назначает агонисты дофамина, холинолитики или амантадин, которые у этой категории больных могут провоцировать психотические нарушения. Далее больной переводится в психиатрическое учреждение, где ему по поводу психоза назначают нейролептики, применение которых даже в минимальных дозах у пациентов с ДТЛ способно привести к резкому ухудшению состояния по типу акинетического криза, заканчивающегося как минимум у трети больных летальным исходом. Обычно этой цепи ошибок удается избежать при соблюдении простого правила — назначения противопаркинсонической терапии после хотя бы краткого нейропсихологического тестирования.

По мере прогрессирования заболевания частота выявления экстрапирамидных симптомов увеличивается до 80%. Паркинсонизм при ДТЛ характеризуется более частым левосторонним дебютом, ранним развитием аксиальных нарушений (гипомимии, постуральной неустойчивости с частыми падениями, ранним нарушением ходьбы с застываниями, туловищной брадикинезии, камптокормии, дисфонии или дизартрии). Относительно часто наблюдаются миоклонии или миоклонический тремор в пальцах кистей и оромандибулярная дискинезия.

Нарушение сна и бодрствования могут проявляться у больных ДТЛ задолго до появления других симптомов заболевания. Это в первую очередь относится к расстройству поведения («психомоторному возбуждению») в фазе сна с быстрыми движениями глаз. Он может предшествовать другим проявлениям болезни за несколько десятков лет. Диагностическую значимость данного симптома трудно переоценить: если он выявляется у больного с развившейся деменцией, то с высокой (хотя и не 100%) вероятностью указывает на ДТЛ или БП с деменцией. Еще один нередкий симптом — дневная сонливость.

Раннее развитие вегетативной дисфункции — еще одно из наиболее характерных проявлений ДТЛ, связанное с поражением стволовых вегетативных структур, боковых рогов спинного мозга, периферической вегетативной системы. Наиболее частые вегетативные проявления нейрокардиоваскулярная нестабильность с ортостатической гипотензией и склонностью к обморокам, нейрогенные нарушения мочеиспускания (учащенное императивное мочеиспускание, никтурия, в последующем частичная задержка или недержание мочи), дисфункция желудочно — кишечного тракта (гастропарез, запоры или диарея).

Диагностика

Нет ни одного патогномичного симптома, который бы позволил поставить диагноз ДТЛ. Нет ни одного дополнительного метода исследования, с помощью которого диагноз мог быть поставлен вне клинического контекста. На сегодняшний день диагностика основывается на анализе всего комплекса клинических признаков и результатов нейропсихологического тестирования при учете в ряде случаев результатов инструментальных методов исследования. Общеизвестными являются критерии диагностики, разработанные McKeith с соавт. в редакции 2017г. [27] (табл. 1).

С первого варианта критериев, опубликованных в 1996 году существовало так называемое «правило одного года», согласно которому диагноз ДТЛ мог быть поставлен только если деменция развивалась не позднее одного года от момента симптомов появления симптомов паркинсонизма. В противном случае ставился диагноз БП с деменцией. В настоящее время с учетом уже рассмотренной условности выделения ДТЛ и БП указанное правило трансформировали, и теперь оно звучит более объективно: если симптомы деменции появляются на фоне развернутой клиники БП, то ставится диагноз БП с деменцией, в противном случае (если симптомы деменции предшествуют симптомам паркинсонизма, развиваются параллельно им или возникают на фоне их легкой выраженности) — ставится диагноз ДТЛ. Единственное изменение в критериях диагностики, которое созрело по мнению многих специалистов с момента их последней редакции, — придание более высокого статуса с введением в число основных признаков расстройству поведения во сне с быстрыми движениями глаз.

Данные дополнительных методов исследования необходимы для исключения других возможных причин деменции. Например, КТ или МРТ головного мозга необходимы для исключения структурных поражений головного мозга, например, нормотензивной гидроцефалии или цереброваскулярной патологии. В пользу ДТЛ при наличии характерной клинической картины свидетельствует отсутствие при КТ или МРТ выраженных сосудистых или иных изменений, лучше объясняющих клиническую картину. Но при этом допускается умеренная или выраженная диффузная церебральная атрофия с немногочисленными лакунарными очагами и/или умеренным перивентрикулярным лейкоареозом. В некоторых случаях у больных с типичной клиникой ДТЛ и наличием обширных сосудистых изменений в мозге по данным КТ и МРТ можно диагностировать смешанную деменцию. Выраженность церебральной атрофии и особенно атрофии гиппокампа при ДТЛ может быть существенно ниже, чем при БА, даже при сопоставимой тяжести деменции.

К сожалению, функциональные методы нейровизуализации малодоступны в нашей стране, поэтому обсуждение их места в клинической практике носит отчасти схоластический характер, тем

не менее, оно имеет значение, хотя бы для планирования технической оснащенности здравоохранения. Во-первых, нет ни одного метода исследования, который бы позволял дифференцировать ДТЛ с БП, что дополнительно подчеркивает их нозологическое единство. Все основные методы функциональной визуализации в первую очередь могут использоваться для дифференциации ДТЛ с БА, а также лобно-височными дегенерациями с синдромом паркинсонизма.

Еще недавно казалось, что наиболее перспективным методом является позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с флуорodesоксиглюкозой, однако ее диагностическая значимость (как чувствительность, так и специфичность) оказалась недостаточной. ПЭТ с амилоидными лигандами (например, с Питсбургским соединением PiB), позволяющая верифицировать накопление амилоида в мозге, не дифференцирует ДТЛ с БА. Два наиболее важных с этой точки зрения метода — DATScan (и аналогичные методы), выявляющие дегенерацию нигростриарных нейронов, а также однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) с 123I-метайодобензилгуанедином (МИБГ), выявляющая дегенерацию постганглионарных симпатических нейронов, иннервирующих сердце (симпатическую денервацию сердца). Оба метода позволяют надежно дифференцировать ДТЛ с БА, особенно на ранней (в том числе продромальной) стадии дегенеративного процесса.

Наконец, еще 2 практически важных проблемы. Нейродегенерация с формированием ТЛ нередко является лишь одним из компонентов смешанного патологического процесса, ведущего к деменции. Даже оставив за скобками отложения амилоида, которое носит относительно неспецифический характер, следует констатировать, что у части больных ДТЛ встречается тау-патология (нейрофибриллярные клубочки), типичная для БА («вариант БА тельцами Леви»). В подобных случаях альцгеймеровский компонент способен маскировать классические клинические признаки ДТЛ, что затрудняет диагностику. Своего рода биомаркером у альцгеймеровских изменений в мозге может служить атрофия гиппокампа, но здесь необходимы дополнительные исследования. Более того, по нашим наблюдениям, в подобных случаях при МРТ часто выявляется и дополнительное более или менее выраженное сосудистое поражение мозга, что может быть связано с амилоидной ангиопатией. В любом случае это указывает на особый, как правило, более агрессивный характер патологического процесса («ДТЛ-плюс»).

Наконец, о формулировке диагноза. Следует признать, что термин «ДТЛ» с трудом приживается в повседневной практической работе неврологов и психиатров. Причины многообразны, но в том числе они заключаются в стигматизированности диагноза «деменция», и в патоморфологическом характере термина «тельца Леви». В связи с этим импонирует подход разработчиков готовящегося 5-го переиздания «Руководства по диагностике и

Таблица 1. Критерии клинической диагностики деменции с тельцами Леви (по McKeith et al., 2017) [27]		
Категория признаков	Характеристика признаков	Диагностическая значимость признаков
1. Ключевой (центральный) признак	Деменция, определяемая как прогрессирующее когнитивное снижение, нарушающее социальную или профессиональную деятельность*	Необходим для возможного или вероятного диагноза
2. Основные клинические признаки	-Когнитивные флуктуации с выраженными колебаниями внимания и уровня бодрствования -Повторяющиеся зрительные галлюцинации, обычно четко оформленные и детализированные -РПБДГ, которое может предшествовать развитию когнитивных нарушений -Спонтанно возникающие признаки паркинсонизма: брадикинезия, тремор покоя или ригидность	Первые три признака могут встречаться на ранней стадии 1 основной признак достаточен для возможного диагноза, 2 и более — для вероятного диагноза
3. Клинические признаки, поддерживающие диагноз	-Выраженная гиперчувствительность к нейролептикам -Постуральная неустойчивость -Повторяющиеся падения, обмороки или другие преходящие необъяснимые эпизоды утраты сознания -Тяжелая вегетативная дисфункция (ортостатическая гипотензия, недержание мочи, запоры) -Гиперсомния -Гипосмия -Галлюцинации иных модальностей -Систематизированный бред -Апатия, тревога, депрессия	Часто присутствуют, иногда на ранней стадии, но не имеют доказанной диагностической специфичности
4. Биомаркеры, указывающие на диагноз	- Низкий захват в базальных ганглиях радиофармпрепарата, связывающегося с дофаминовым транспортером (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) - Аномальный (низкий) захват МИБГ при сцинтиграфии сердца - Подтверждение наличия фазы сна с быстрыми движениями глаз без атонии с помощью полисомнографии	Наличие хотя бы 1 биомаркера достаточно для вероятного диагноза при наличии хотя бы 1 основного признака; в отсутствие основных признаков — достаточно для возможного диагноза**
5. Биомаркеры, поддерживающие диагноз	- Относительная сохранность медиальных структур височных долей при КТ/МРТ - Снижение перфузии или метаболизма в затылочной коре (по данным ОФЭКТ или ПЭТ) ± относительная сохранность метаболизма в задних отделах поясной коры (по данным ПЭТ с флуордезоксиглюкозой) - Выраженная медленноволновая активность на ЭЭГ с транзиторными острыми волнами в височных отведениях	
6. Признаки, снижающие вероятность диагноза	-Любое соматическое или церебральное заболевание, включая цереброваскулярное, способное частично или полностью объяснить клиническую картину. Однако это не исключает диагноз ДТЛ и может указывать на смешанную или множественную патологию, приводящую к атипичным клиническим проявлениям -Появление симптомов паркинсонизма на стадии тяжелой деменции	

Примечания

* Нарушение внимания, регуляторных и зрительно-пространственных функций бывает выражено уже на ранней стадии заболевания, тогда как нарушение памяти может становиться выраженным или стойким позднее, по мере его прогрессирования.

** Вероятный диагноз ДТЛ не может быть установлен лишь на основе биомаркеров, удостоверяющих диагноз.

Если деменция возникает на фоне развернутой клинической картины болезни Паркинсона, следует использовать термин «болезнь Паркинсона с деменцией» (БПД). В клинической практике следует использовать тот термин, который наиболее соответствует клинической ситуации, оба клинических фенотипа могут собирательно обозначаться как «болезнь с тельцами Леви». При проведении научных исследований, в которых необходимо различать ДТЛ и БПД, по-прежнему рекомендуется использовать правило 1-го года между началом деменции и паркинсонизмом.

статистическому учету психических расстройств» (DSM V), в соответствии с которым предлагается выделять «малое (легкое) нейрокогнитивное расстройство» (соответствует умеренному когнитивному расстройству) и «большое (выраженное) нейрокогнитивное расстройство (соответствует деменции) вследствие вероятной (или возможной) «болезни телец Леви». Мы в нашей практике используем следующую диагностическую формулу: «Нейродегенеративное заболевание по типу болезни телец Леви с выраженными когнитивными нарушениями». Кроме того, в диагнозе должны быть перечислены другие синдромы, ограничивающие жизнедеятельность больных. Напомним, что при статистическом учете должны быть использованы следующие коды МКБ-10 (G31.8, F02.8*).

Продромальная стадия ДТЛ

Полиморфность клинической картины ДТЛ проявляется уже на продромальной стадии, когда диагноз деменции еще не может быть выставлен согласно международным критериям («пред-ДТЛ»). В этой стадии когнитивный дефицит, нарушающий социальную адаптацию (за исключением наиболее сложных видов деятельности), может быть расценен как умеренное когнитивное расстройство. По-видимому, развитию ДТЛ могут предшествовать различные феноменологические варианты умеренного когнитивного расстройства, как монофункциональные (связанные с преимущественным нарушением внимания, лобных или зрительно — пространственных функций), так и полифункциональные, при которых отмечается дефицит нескольких когнитивных функций. Важное значение могут иметь такие дополнительные признаки, как положительный семейный анамнез, симптомы паркинсонизма, расстройство поведения во сне с БДГ, ранние признаки вегетативной недостаточности (в том числе запоры, гиперсаливация, склонность к ортостатической гипотензии), депрессия, зрительные галлюцинации и другие нейропсихиатрические проявления. Активный поиск лабораторных биомаркеров ДТЛ в крови или ЦСЖ пока не принес удовлетворительных результатов. [8, 10, 26]

McKeith I. и соавт. предложили выделить три фенотипа продромальной стадии ДТЛ: 1) с преобладанием когнитивных нарушений (УКР), 2) с психотическими нарушениями, 3) с преобладанием аффективных нарушений [26]. В отличие от болезни Альцгеймера, продромальная стадия которой всегда представлена когнитивными нарушениями, продромальную стадию ДТЛ можно предположительно диагностировать на основании нейропсихиатрических и вегетативных или двигательных симптомов даже в отсутствие когнитивной дисфункции. Особенности дебюта клинической картины ДТЛ в ряде случаев позволяют прогнозировать дальнейшее течение болезни и эффективность терапии.

В таблице 2 представлен спектр клинических симптомов, предложенных McKeith I.G. и соавт.

в качестве ранних признаков болезни телец Леви. Данные получены при опросе пациентов о симптомах и проявлениях, которые они отмечали за 10-15 лет до установления диагноза. Несмотря на то, что клинические признаки ДТЛ и деменции при БП (БПД) аналогичны и разница определяется только временной последовательностью возникновения симптомов, патоморфологические исследования демонстрируют, что раннее развитие когнитивных нарушений при ДТЛ определяется не столько основными патоморфологическими изменениями (накопление телец Леви), сколько присоединением других патогенетических механизмов, в частности, альцгеймеровской патологии.

Раннее и более точное обнаружение ДТЛ необходимо для прогнозирования течения заболевания, своевременного назначения эффективной фармакотерапии, оптимального лечения во избежание негативных последствий антипсихотической терапии.

Таблица 2. Клинические проявления, указывающие на продромальную стадию болезни телец Леви

Ранние симптомы (5-15 лет до деменции)
• Гипсомия
• Расстройство поведения во сне с быстрыми движениями глаз
• Запоры
• Постуральное головокружение
• Нарушение мочеиспускания
• Гиперсаливация
• Гипергидроз
Промежуточные симптомы
• Делирий: спровоцированный или спонтанный
• Депрессия позднего возраста
Более поздние симптомы
• Когнитивные нарушения (умеренные когнитивные нарушения неамнестического типа)
• Зрительные галлюцинации, иллюзии
• Паркинсонизм

Лечение

К сожалению, в настоящее время мы не располагаем средствами, способными приостановить или хотя бы замедлить распространение дегенеративного процесса при ДТЛ. Перспективной представляется разработка препаратов, прежде всего, иммунопрепаратов, которые могли бы тормозить агрегацию альфа-синуклеина или растворять уже образовавшиеся агрегаты [11]. Потенциально полезными при ДТЛ могут быть также средства, тормозящие процессы апоптоза, воспаления, блокирующие синтетазу оксида азота, токсическое действие избытка глутамата, инсулинорезистентность.

Сегодняшние подходы к лечению заключаются в воздействии не столько на патогенез заболевания, сколько на патогенез его симптомов. В связи с этим, планируя лечение, прежде всего, необходимо правильно выбрать «терапевтические мишени», в наибольшей степени влияющие на тя-

жесть состояния пациента — это могут быть когнитивные, аффективные, психотические, двигательные, вегетативные и другие расстройства. Не менее важно адекватно оценивать получаемый результат. Длительное назначение любого препарата возможно лишь после того, как врач убедится, что он оказывает лечебный эффект [4].

Важное значение имеют немедикаментозные мероприятия — разъяснение сути заболевания пациентам и особенно их близким, их психологическая поддержка, обучение приемам ухода за пациентом, адекватному реагированию на его измененное поведение, способам нормализации сна, выработка адекватных ожиданий от проводимой терапии, умения уловить даже минимальные положительные изменения.

Фармакотерапия должна быть крайне осторожной и взвешенной — больные исключительно чувствительны к различным фармакологическим средствам: назначение препарата по поводу одного синдрома может вызвать усугубление другого синдрома. Сложные нейрохимические коллизии при ДТЛ приводят к тому, что бывает трудно ослабить симптомы паркинсонизма, не усиливая психические и прежде всего психотические расстройства, и наоборот, корректировать психические нарушения, не вызывая ухудшения двигательных функций.

Важнейший фактор развития когнитивных нарушений — дегенерация нейронов базального ядра Мейнерта с утратой холинергических проекций в кору и гиппокамп. Холинергический дефицит при ДТЛ выражен в большей степени, чем при БА (количество крупных холинергических нейронов в базальном ядре Мейнерта снижено на 75-80%, тогда как при БА — примерно на 50%) [20, 30]. Более того, при ДТЛ страдают также мезопонтинные холинергические нейроны, функция которых связана с обеспечением цикла «сон-бодрствование», постуральной устойчивости и ходьбы. В настоящее время ингибиторы холинэстеразы являются основной группой препаратов для лечения ДТЛ. Положительный эффект ингибиторов холинэстеразы на когнитивные и нейропсихиатрические нарушения показан в целом ряде клинических исследований [20]. Наиболее хорошо при ДТЛ исследована эффективность ривастигмина.

В 2 плацебо — контролируемых исследованиях показано, что прием ривастигмина может уменьшать выраженность когнитивных и психотических нарушений у больных ДТЛ. Наиболее четко улучшались внимание и речевая активность [25]. Почти у 80% пациентов произошло уменьшение выраженности зрительных галлюцинаций. Отмечено также уменьшение дневной сонливости, агрессии, тревоги, улучшение повседневной активности, расстройства поведения во сне с быстрыми движениями глаз. Сопоставимые результаты, но в менее масштабных исследованиях, были получены в отношении донепезила и галантамина [3, 14, 29]. Побочные эффекты отмечаются у четверти пациентов, принимавших ингибиторы холинэстеразы (чаще всего тошнота, диа-

рея, брадикардия, возбуждение), но, как правило, они не требуют отмены препарата. Отмечено несколько казуистических случаев ухудшения симптомов паркинсонизма, как правило, у больных с моторными флуктуациями, принимающими относительно большие дозы препаратов леводопы. С другой стороны, есть обнадеживающие данные о способности ингибиторов холинэстеразы снижать риск падений у больных БП с деменцией, но они нуждаются в дополнительной проверке. Ингибиторы холинэстеразы следует назначать при ДТЛ на как можно более ранней стадии заболевания, так как это может обеспечить максимальный долгосрочный стабилизирующий эффект.

По нашим данным реакция на ингибиторы холинэстеразы выше у пациентов со зрительными галлюцинациями, выраженными вегетативными нарушениями, более высокими показателями памяти, то есть при меньшей выраженности альцгеймеровских изменений. Этот вывод был подтвержден и данными нейровизуализации: эффект ингибиторов оказался ниже при более выраженной атрофии гиппокампа и более значительном отложении амилоида по данным ПЭТ с PiB.

Альтернативой ингибиторам холинэстеразы может быть модулятор глутаматных NMDA-рецепторов мемантин. В двух плацебо-контролируемых и нескольких открытых исследованиях показано, что препарат существенно ослаблял выраженность нейропсихиатрических и поведенческих нарушений, хотя в меньшей степени влиял на собственно когнитивные нарушения. По некоторым данным, мемантин уменьшает выраженность флуктуаций, способствует нормализации сна и ослаблению орофациальной дискинезии [6, 15]. На стадии среднетяжелой и тяжелой перспективна комбинация мемантина и ингибитора холинэстеразы — не только с точки зрения эффективности, но и с точки зрения безопасности. У пациентов, принимавших комбинацию двух препаратов, отмечено меньшее число холинергических побочных эффектов, свойственных ингибиторам холинэстеразы, особенно связанных с дисфункцией желудочно-кишечного тракта.

Для коррекции психотических нарушений могут применяться малые дозы клозапина или кветиапина, которые относительно безопасны у больных ДТЛ. При применении других атипичных антипсихотиков риск ухудшения двигательных функций существенно выше. Данные об антипсихотической активности пимавансерина, являющегося селективным обратным агонистом 5HT_{2A}-рецепторов, при БП и ДТЛ противоречивы. При депрессии препараты выбора — антидепрессанты, не оказывающие холинолитического действия (например, циталопрам, сертралин или венлафаксин). Для лечения паркинсонизма у пациентов с ДТЛ в первую очередь следует использовать препараты леводопы, обладающие наибольшим противопаркинсоническим эффектом и при этом в меньшей степени, чем другие средства, способные провоцировать психотические нарушения. У большинства больных доза леводопы колеблет-

ся в диапазоне от 200 до 600 мг/сут. Иногда дозу леводопы удается поднять до эффективной лишь с помощью корректоров, в роли которых могут выступать ингибиторы холинэстеразы, атипичные нейролептики, флудрокортизон и домперидон (блокирующие артериальную гипотензию). У больных с застываниями при ходьбе иногда эффективен ингибитор МАО В разагилин, который, по данным проведенного нами небольшого исследования, относительно безопасен при ДТЛ и не повышает риск психотических нарушений.

Важное значение в повышении качества жизни больных имеет коррекция ортостатической гипотензии, которая может проводиться с помощью флудрокортизона, мидодрина, атомоксетина, а также ряда немедикаментозных приемов, в частности, достаточного потребления жидкости. Недавно показан положительный эффект в отношении гипотензии после приема пищи, которая часто сопровождается дополнительным ухудшением когнитивных функций, ингибитора дипептидилпептидазы-4 (DDP-4) ситаглиптина.

Литература

1. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М. — 2013. — 319с.
2. Левин О.С. Болезнь диффузных телец Леви // Экстрапирамидные расстройства. Руководство по диагностике и лечению. Под ред. В.Н. Штока, И.А. Ивановой — Смоленской, О.С. Левина. — М.: Медпресс-информ. — 2002. — С.233-256.
3. Левин О.С. Эффективность реминила при деменции с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2005. — №10. — С.10-15.
4. Левин О.С.: Деменция с тельцами Леви. Практические вопросы диагностики и лечения. — Москва. — 2006. — 66с.
5. Левин О.С., Амосова Н.А., Наймушина Т.В., Смоленцева И.Г. Сравнительное клинико-нейропсихологическое исследование больных болезнью Паркинсона и деменцией с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2004. — №1 — С.37-42.
6. Левин О. С. , Батукаева Л. А. Смоленцева И. Г. Амосова Н. А. Эффективность и безопасность мемантина при деменции с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. Корсакова. — 2008. — №5. — С.37-42.
7. Левин О. С. , Аникина М. А. , Шиндряева Н.Н., Зимнякова О. С. Психотические нарушения при болезни Паркинсона и деменции с тельцами Леви. — Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2011. — № 6. — С.82-88.
8. Левин О.С., Васенина Е.Е., Аникина М.А., Макотрова Т.А. Деменция с тельцами Леви // Журн неврол и психиат. — 2012. — №10. — С.3-12.
9. Преображенская И.С., Яхно Н.Н. Деменция с тельцами Леви. — Неврологический журнал. — 2003. — №6. — С.4-11.
10. Чумагомедова А.Ш., Васенина Е.Е., Левин О.С. Диагностика деменции с тельцами Леви на продромальной стадии // Журн неврол и психиат. — 2017. — №6. — С. 23-32.
11. Aarsland D., Ballard C., Rongve A. Clinical Trials of Dementia With Lewy Bodies and Parkinson's Disease Dementia. — Curr Neurol Neurosci Rep. — 2012. — DOI 10.1007/s11910-012-0290-7
12. Braak H., Rüb U., Jansen Steur E.N.H, et al. Cognitive status correlates with neuropathologic stage in Parkinson disease. — Neurology. — 2005. — Vol.64. — P.1404-1410.
13. DSM-5: The Future of Psychiatric Diagnosis .http://www.dsm5.org
14. Edwards K; Royall D; Hershey L; et al. Efficacy and safety of galantamine in patients with dementia with Lewy bodies: a 24-week open-label study. — Dement Geriatr Cogn Disord. — 2007. — Vol.23. — P.401-405.
15. Emre M; Tsolaki M; Bonuccelli U; et al. Memantine for patients with Parkinson's disease dementia or dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. — Lancet Neurol. — 2010. — Vol.9. — P.969-977.
16. Fujishiro H., Nakamura S., Sato K., Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies // Geriatr Gerontol Int. — 2015. — V.15. — P. 817-826.
17. Gomez-Tortosa E., Newell K., Irizarry M.C., et al. Clinical and quantitative pathologic correlates of dementia with Lewy bodies. — Neurology. — 1999. — Vol.53. — P.1284-1291.
18. Graff-Radford J., Boeve F, Pedraza O. et al. Imaging and acetylcholinesterase inhibitor response in dementia with Lewy bodies. — Brain. — 2012. — doi:10.1093/brain/aww173
19. Halliday G, McCann H. The progression of pathology in Parkinson's disease Ann. — N.Y. Acad. Sci. — 2010. — Vol.1184. — P.188-195.
20. Klein JC, Eggers C, Kalbe E, et al. Neurotransmitter changes in dementia with Lewy bodies and Parkinson disease dementia in vivo. — Neurology. — 2010. — Vol.74. — P.885-892.
21. Kosaka K. Dementia and neuropathology in Lewy body disease. — Adv Neurol. — 1993. — Vol.60. — P.456-463.
22. Kotzbauer P. T., Cairns N. J., Campbell Meghan C. et al. Pathologic Accumulation of α -Synuclein and A α Parkinson Disease Patients With Dementia// Arch Neurol. — 2012. — doi:10.1001/archneurol.2012.1608
23. McKeith IG, Galasko D, Kosaka K, et al: Consensus guidelines for the clinical and pathologic diagnosis of dementia with Lewy bodies: report of the consortium on DLB workshop //Neurology. — 1996. — Vol.47. — P. 1113-1124.
24. McKeith IG, Del Ser T, Spano PF, et al. Efficacy of rivastigmine in dementia with Lewy bodies: a randomised, double-blind, placebo-controlled international study. — Lancet. — 2000. — Vol.356. — P. 2031-2036.

25. McKeith IG, Dickson DW, Lowe J, et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: third report of the DLB Consortium.* — *Neurology.* — 2005. — Vol.65. — P. 1863–1872.
26. McKeith I., Taylor J., Thomas A., Donaghy P. and Kane J. *Revisiting DLB Diagnosis: A Consideration of Prodromal DLB and of the Diagnostic Overlap With Alzheimer Disease // Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology.* — 2016. — V.29. — P. 249–253.
27. McKeith I., Boeve B.F., Dickson D.W. et al. *Diagnosis and management of dementia with Lewy bodies: Fourth consensus report of the DLB Consortium // Neurology.* — 2017. [Epub ahead of print]
28. McKeith I. *DLB and PDD: the same or different? Is there a debate?—Int Psychogeriatr.,* — 2009. — V.21. — P. 220–224.
29. Rojas-Fernandez CH. *Successful use of donepezil for the treatment of dementia with Lewy bodies.* — *Ann Pharmacother.* — 2001. — Vol.35. — P. 202–205.
30. Tiraboschi P, Hansen LA, Alford M, et al. *Early and widespread cholinergic losses differentiate dementia with Lewy bodies from Alzheimer disease.* — *Arch Gen Psychiatry.* — 2002. — Vvol.59. — P. 946–951.

Сведения об авторах

Левин Олег Семенович — д.м.н., профессор, заведующий кафедрой неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО, E-mail: oslevin@mail.ru.

Васенина Елена Евгеньевна — к.м.н., доцент кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Чимагомедова Ачча Шахбулатовна — аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Дудченко Надежда Георгиевна — аспирант кафедры неврологии ФГБОУ ДПО РМАНПО.

Новый взгляд на патогенез болезни Альцгеймера: современные представления о клиренсе амилоида

Лобзин В.Ю., Колмакова К.А., Емелин А.Ю.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Болезнь Альцгеймера является наиболее распространенной причиной деменции среди пожилых людей. Патоморфологическая картина характеризуется отложением амилоидных бляшек и образованием нейрофибриллярных клубков в головном мозге. Наиболее значимую роль в патогенезе развития нейродегенерации играет отложение β -амилоида, сосудистые факторы риска, наличие генетической предрасположенности, а также дисрегуляция работы гематоэнцефалического барьера. Недавние исследования продемонстрировали роль глимфатической системы в клиренсе бета-амилоида через периваскулярные пространства Вирхова-Робена.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, β -амилоид, периваскулярные пространства Вирхова-Робена, глимфатическая система

A novel view on Alzheimer's disease pathogenesis: modern concept of amyloid clearance.

Lobzin V.Yu., Kolmakova K.A., Emelin A.Yu.

Military Medical Academy, Saint Petersburg

Summary. Alzheimer's disease is the most common cause of dementia among the elderly. The pathological changes characterize by the deposition of amyloid plaques and the formation of neurofibrillar tangles in the brain. The most significant role in the pathogenesis of neurodegeneration development is deposition of β -amyloid, vascular risk factors, the presence of a genetic predisposition, and the dysregulation of the blood-brain barrier. Recent studies have demonstrated the role of the glymphatic system in the clearance of beta-amyloid through the perivascular spaces of Virchow-Robin.

Key words: Alzheimer diseases, β -amyloid, perivascular Virchow-Robin space, glymphatic system.

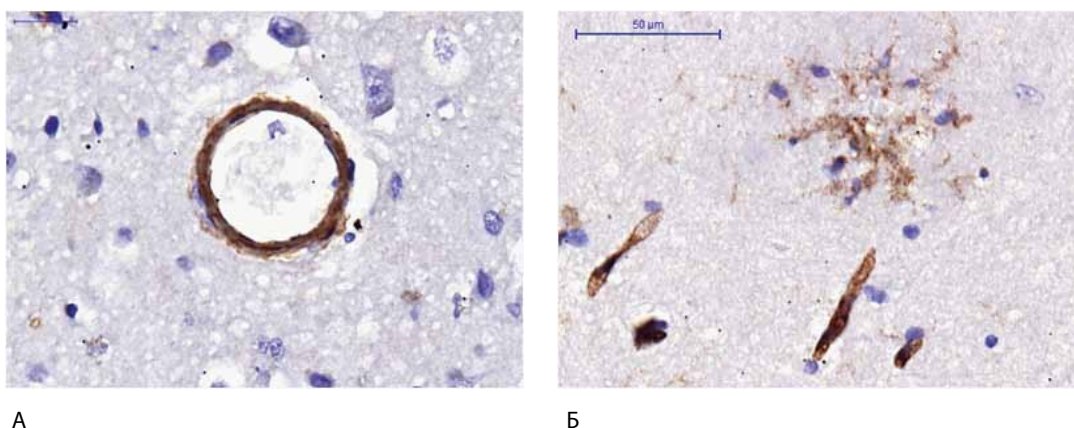
Нарушения когнитивных функций и деменция в настоящее время являются одной из наиболее частых причин инвалидизации среди пациентов различного возраста. Отмечается неуклонный рост распространенности цереброваскулярной патологии, а также нейродегенеративных заболеваний. По данным ВОЗ, в настоящее время во всем мире насчитывается 47 миллионов пациентов с деменцией, к 2030 году это число достигнет 75 миллионов, а к 2050 году почти утроится [1].

Наиболее частой причиной деменции является болезнь Альцгеймера (БА). Но в настоящее время развитие когнитивных нарушений все чаще объясняется смешанным (сосудисто-нейродегенеративным) поражением головного мозга. По данным патоморфологических исследований, около 60% пациентов с деменцией имеют признаки как сосудистого, так и дегенеративного повреждения, что объясняется сходностью факторов риска, особенностями развития гистохимических и патоморфологических изменений [3]. Убедительно показано, что в развитии сосудистой деменции на определенной стадии заболевания принимают участие те же механизмы амилоидогенеза, нейродегенерации и апоптоза, что и при болезни Альцгеймера.

Одной из наиболее жизнеспособных и на сегодняшний день общепринятых гипотез развития болезни Альцгеймера является «амилоидная гипотеза», согласно которой главной причиной запуска

каскада нейродегенеративного процесса является нарушение метаболизма белка-предшественника амилоида (amyloid precursor protein, APP). Ключевым звеном в этом каскаде является образование и отложение амилоидных бляшек в паренхиме мозга. В норме APP расщепляется ферментом альфа-секретазой на одинаковые по величине полипептиды, которые не являются патогенными, то есть не обладают склонностью к агрегации. При генетически-детерминированной БА с ранним началом нарушается процесс расщепления APP α -секретазой, а расщепление APP ферментом β -секретазой приводит к образованию нерастворимого мембранного белка с большей молекулярной массой, разрушение которого γ -секретазой в свою очередь приводит к образованию патологической изоформы амилоидного белка ($A\beta$ -42). $A\beta$ -42 накапливается в головном мозге, приводя к образованию внеклеточных агрегатов — амилоидных бляшек — и запуская каскад патологических процессов, приводящих к развитию нейрофибриллярных клубков и прогрессированию БА.

Однако β -амилоид ($A\beta$) обнаруживается в умеренных количествах в плазме крови и цереброспинальной жидкости (ЦСЖ) и у здоровых лиц, выполняя трофическую и защитную функции. Кроме того, скорость агрегации $A\beta$ не связана с развитием когнитивных нарушений и имеет более важное значение на инициальных стадиях заболевания. Концентрация несвязанного бета-амилоида в головном мозге в физиологиче-



А

Б

Рисунок 1.А. Скопление амилоидного (Аβ-амилоид) белка (коричневое окрашивание) в интима сосудов микроциркуляторного русла ткани коры головного мозга у умершей Л., 80 лет с прижизненным диагнозом «болезнь Альцгеймера». ИГХ метод, DAB. Ув. X1000.Б. Гранулярная внеклеточная экспрессия CD31 в области отложения амилоида у умершей Д., 88 лет с прижизненно диагностированной болезнью Альцгеймера. ИГХ метод, DAB. Ув. X400.

ских условиях приблизительно в шесть раз выше, чем в плазме крови. Уровень Аβ в головном мозге определяется балансом между его синтезом и его клиренсом. Любое изменение клиренса амилоида оказывает влияние на уровень растворимого β-амилоида в головном мозге.

Судьба амилоидного белка в головном мозге вариабельна: он может агрегироваться и откладываться в виде амилоидных бляшек, тем самым нарушая взаимодействие между нейронами и нейромедиаторную передачу, что, в свою очередь, вызывает когнитивный дефицит; утилизироваться путем расщепления протеолитическими ферментами, такими как несприлизин [4], молекулами шаперонами [5], ферментами лизосом и протеосом [6,7]. Небольшая часть белка может выводиться через гематоэнцефалический барьер с помощью взаимодействия с рецептор-связывающим белком липопротеидов низкой плотности (LRP1) [8], а также откладываться в стенках церебральных артерий различного калибра, приводя к формированию амилоидной ангиопатии, изменяя архитектуру сосудистой стенки с формированием фибриноидного некроза, гиалиновой дегенерации сосудов с облитерацией их просвета [9]. Такие изменения являются инициальным механизмом гипоксически-ишемического повреждения мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и развития смешанной деменции (Рис. 1).

Наличие бета-амилоида в пограничной глиальной мембране при болезни Альцгеймера предполагает прямое сообщение интерстициального пространства и содержащейся в нем жидкости с цереброспинальной жидкостью (ЦСЖ). Внеклеточная жидкость головного мозга включает спинномозговую жидкость в желудочках и субарахноидальном пространстве и интерстициальную жидкость во внеклеточных пространствах паренхимы головного мозга. Деятельность структур нервной системы человека в среднем обеспечивают около 280 мл интерстициальной жидкости и 140 мл

спинномозговой жидкости, из которых 30 мл находятся в желудочках, 80 мл в субарахноидальном пространстве и 30 мл в спинном субарахноидальном пространстве [10]. ЦСЖ продуцируется активной секрецией из сосудистых сплетений боковых, III и IV желудочков и резорбируется грануляциями паутинной оболочки в области верхнего сагиттального синуса. Тем не менее, становится ясно, что этот традиционный взгляд на циркуляцию ЦСЖ слишком упрощен, а процесс резорбции, на самом деле, намного сложнее, чем предполагалось ранее [11].

Недавние исследования показали, что между цереброспинальной и интерстициальной жидкостью непрерывно происходит обмен. Этому способствует конвективный приток ЦСЖ вдоль периваскулярного пространства [12]. Из субарахноидального пространства ЦСЖ перемещается в пространство Вирхова-Робена благодаря взаимосвязи артериальной пульсации, дыхания и градиента давления ЦСЖ. Последующий перенос ЦСЖ в паренхиму мозга обеспечивается движением веществ по отросткам астроцитов через глиальные элементы между щелевыми контактами, образованными аквапорином-4, и выведением жидкости с продуктами обмена в периваскулярные венозные пространства. У трансгенных мышей с дефектом синтеза аквапорина-4 объем проходящей через астроциты ЦСЖ ниже на 60% [12,13]. Дальнейший путь транслокации ЦСЖ по периваскулярным венозным пространствам оканчивается в лимфатической системе. Такой путь резорбции продуктов обмена головного мозга был описан в 2012 году исследователями из клиники Мейо (США) и получил название «глиолимфатической системы мозга» (Рис. 2).

В этой связи особую роль в развитии БА, в особенности спорадической, играет нарушение клиренса Аβ через периваскулярные пространства Вирхова-Робена. Периваскулярные пространства представляют собой щелевидные простран-

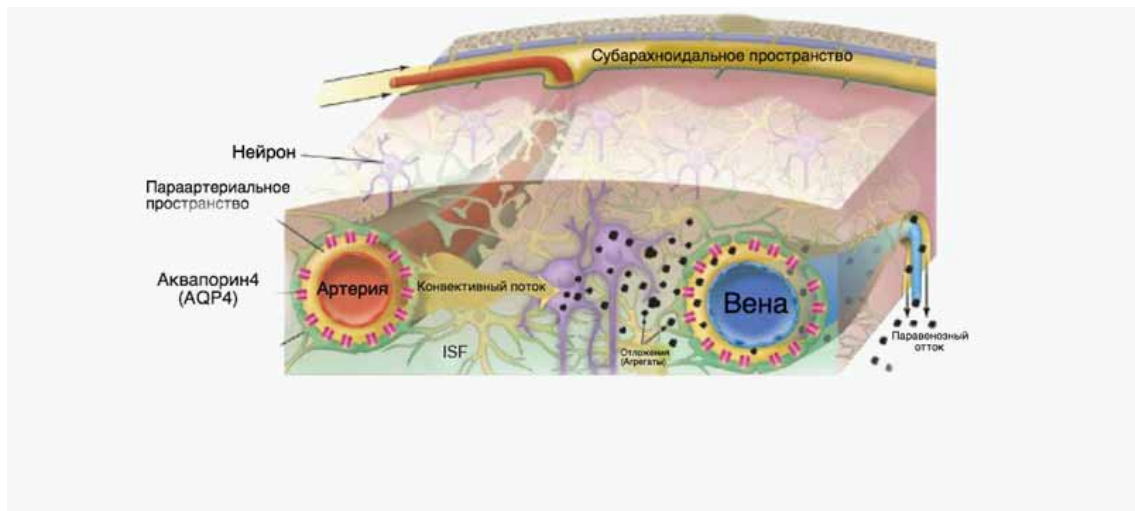


Рис. 2. Периваскулярный и трансцеллюлярный транспорт амилоидного белка («лимфатическая система мозга»).

ства, окружающие пенетрирующие сосуды головного мозга малого калибра, и играющие важную роль в дренажной функции цереброспинальной жидкости и метаболитов в головном мозге. Первые периваскулярные пространства описал в 1851 году R. Virchow как анатомические пространства между адвентициальной и мышечной оболочками, сообщающиеся с субарахноидальным пространством. В 1859 году Ch.-Ph. Robin подтвердил эти данные и впервые описал микроскопические пространства как каналы, существующие в норме. В настоящее время периваскулярные пространства рассматриваются как ключевое звено для выведения продуктов метаболизма мозга, который лишен истинного лимфатического пути

[23]. Пространства Вирхова-Робена — щелевидные пространства между стенкой сосуда — эндотелием, образующей внутреннюю границу пространства и концевыми ножками — отростками астроцитов. Периваскулярный транспорт осуществляется только прижизненно, что и объясняет тот факт, что этот механизм не был известен вплоть до сегодняшних дней (Рис.3).

Таким образом, периваскулярные пространства — это аналог лимфатической системы для мозга, выполняющей схожие функции. Обеспечение транспорта по периваскулярному пространству реализуется в соответствии с «гипотезой прилива», согласно которой сердечные сокращения создают и поддерживают волны давле-

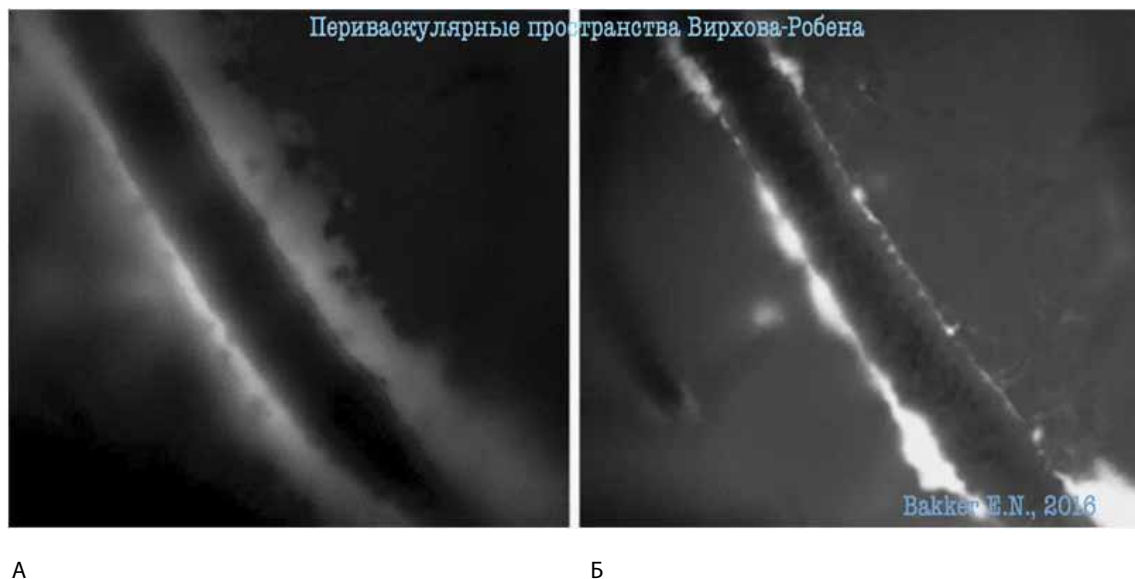


Рис. 3. Флуоресцентная микроскопия. Периваскулярные пространства. А. Расширение пространства вокруг кортикальной артерии *in vivo*. Б. Коллапс периваскулярного пространства (сразу же после декапитации крысы).

ния для модуляции потока из субарахноидального пространства в периваскулярные пространства и обратно. Поэтому пространства Вирхова-Робена участвуют в циркуляции цереброспинальной жидкости и обмене растворимых веществ между ликвором и тканевой жидкостью. Второй немаловажной функцией периваскулярных пространств является их участие в структурной организации гематоэнцефалического барьера (ГЭБ). ГЭБ в большинстве случаев описывается только как совокупность плотных контактов между эндотелиальными клетками и астроцитами и не учитывается сложная роль периваскулярных пространств, изолирующих кровь, особенно венозную, от паренхимы мозга. И если раньше полагали, что продукты жизнедеятельности клеток и инородные частицы, которые в норме не проходят через ГЭБ, способны проникать через эндотелиоциты и фагоцитироваться в периваскулярных пространствах, то сейчас становится очевидным, что транспорт осуществляется именно через аквапориновые структуры астроцитарной муфты, эндотелиоциты не являются проницаемыми, а фагоцитоз не может рассматриваться как основной механизм утилизации продуктов обмена мозга, поскольку глимфатическая система и периваскулярные венозные пространства играют ключевую роль в выведении этих веществ из мозга в лимфатическую систему.

Третьей важной функцией пространств Вирхова-Робена является их участие в иммунорегуляции, так как в пространстве содержатся иммунокомпетентные клетки. Из крови постоянно мигрируют макрофаги, которые не проходят мембрану, образованную ножками астроцитов. Продвижение продуктов обмена по периваскулярному пространству осуществляется прерывисто за счет обратной рефлекторной волны, с максимальной скоростью сразу после прохождения пульсовой волны по сосуду. Еще одной особенностью периваскулярного транспорта веществ является однонаправленность этого движения — существует своеобразный клапанный механизм: за счет веществ, способных тесно прилегать к сосудистой стенке, создается препятствие обратному току жидкости и достигается поступательное движение в направлении, обратном пульсовой волне. Очевидно, что любое изменение сосудистой стенки при атеросклерозе проксимальных церебральных сосудов, снижении реактивности и эластичности микроциркуляторного русла, гипергомоцистеинемии, увеличении жесткости сосудистой стенки за счет отложения в ней амилоида влечет за собой не только нарушение прямого тока крови к головному мозгу за счет снижения интенсивности пульсовой волны, но и нарушение обратного периваскулярного дренажа. Такие нарушения способствуют не только расширению периваскулярных пространств, которое в данном случае носит характер компенсаторного, но и отложению амилоидного белка в стенке сосуда.

Выведение А β осуществляется по градиенту пульсового давления преимущественно в диастолическую фазу. В экспериментальных данных убе-

дительно показано, что клиренс А β наиболее интенсивен в ночное время, когда диастолическое давление стремится к наименьшим значениям. Относительно недавно было показано, что уровень ночного артериального давления сам по себе, независимо от уровня дневного или среднесуточного артериального давления, обладает высоким прогностическим значением в отношении сердечно-сосудистых заболеваний и превосходит в этом отношении дневное артериальное давление. Известно, что больные артериальной гипертензией с нарушенным циркадным профилем артериального давления, независимо от типа изменения суточного индекса, имеют более высокий риск развития раннего атеросклеротического поражения экстракраниальной части сонных артерий. Кроме того, установлено, что 60% пациентов с БА, имеющие нормальные значения артериального давления в течение дневного цикла измерений, не имеют достаточного снижения давления ночью («non-dipper»), а 16,2% и вовсе характеризуются отсутствием какого-либо ночного снижения («reverse-dipper»).

Результаты, подтверждающие это предположение, были получены и в нашем исследовании. Нами обследованы 42 пациента в возрасте 82 ± 11 лет с различной степенью выраженности когнитивных нарушений — от легкой до умеренно тяжелой деменции. Всем пациентам проводилось суточное мониторирование артериального давления (СМАД) с оценкой вариабельности систолического и диастолического артериального давления в ночные и дневные часы. Суточное мониторирование АД проводилось в течение 24–26 часов основным осциллометрическим методом измерения. Интервал между измерениями составлял 15 минут в дневные часы и 30 минут ночью. Все пациенты во время исследования заполняли индивидуальные дневники, где отражали физическую активность, умственную и эмоциональную нагрузку в дневное время, время отхода ко сну и подъем, а также качество сна.

По результатам оценки показателей СМАД у пациентов с БА было установлено, что, несмотря на нормальные величины систолического и диастолического артериального давления в дневное время, в ночное время наблюдается недостаточное снижение как САД, так ДАД («night-peakers»). Среднее ночное САД составляло — $142 \text{ мм рт.ст.} \pm 13 \text{ мм рт.ст.}$, среднее ночное ДАД — $83 \text{ мм рт.ст.} \pm 9 \text{ мм рт.ст.}$, при этом ночное снижение САД составляло в среднем — 7% (при норме 10–20%), а ночное снижение ДАД и вовсе 8%. Среднее дневное САД — $148 \pm 21 \text{ мм рт.ст.}$, среднее дневное ДАД — $83 \pm 11 \text{ мм рт.ст.}$. Таким образом, у пациентов с болезнью Альцгеймера выявлено недостаточное снижение систолического и диастолического артериального давления в ночное время.

Отсутствие ночного снижения АД препятствует адекватному функционированию периваскулярных пространств и глиолимфатической системы и нарушает клиренс амилоида. Артериальная гипертензия, гипергомоцистеинемия, сахарный

диабет, курение, гиперлипидемия приводят к ремоделированию сосудов большого калибра, изменению эластико-тонических свойств мелких артерий, что, в свою очередь, нарушает процесс выведения А β , способствует его отложению, в том числе и в стенках артерий, и компенсаторному расширению периваскулярных пространств, гипоперфузии головного мозга.

Наряду с изменениями суточного профиля артериального давления важнейшее значение в процессе клиренса амилоида имеет и сон. Сон занимает почти 1/3 жизни человека, а его полноценность необходима для правильного функционирования головного мозга. На сегодняшний день взаимосвязь между расстройствами сна и когнитивными нарушениями очевидна. Например, уменьшение длительности или качества сна может приводить к развитию или усугублению имеющихся структурных церебральных дефектов. Магнитно-резонансная спектроскопия, выполненная пациентам с синдромом обструктивного апноэ сна, показала нарушение соотношения метаболитов как белого вещества передних отделов головного мозга [14], так и серого вещества, преимущественно коры лобных и височных отделов головного мозга [15]. W.P. Chang и соавт. [16] установили, что риск развития деменции прямо связан с имеющимися нарушениями сна. В ходе исследования, проведенного ранее, M. Jelicic и соавт. [17] получили сходные результаты. По мнению исследователей, нарушения сна служат предиктором когнитивного снижения и возникают задолго до развития у больных собственно когнитивных нарушений. L. Xie и соавт. [18] установили, что клиренс А β различен во время сна и во время бодрствования: во время сна скорость элиминации А β возрастает в 10 раз. Не вызывает сомнений и взаимосвязь нарушений сна с цереброваскулярной патологией: частота инсомнии у пациентов с острыми и хроническими сосудистыми церебральными заболеваниями достоверно выше, чем в общей популяции. Напротив, у больных с нарушением сна артериальная гипертензия, сахарный диабет и проявления дислипидемии протекают тяжелее и труднее поддаются лечению.

Кроме того, нарушения когнитивных функций сами по себе способны приводить к развитию нарушений сна. Циркадианные расстройства являются распространенными симптомами болезни Альцгеймера, и обычно расцениваются как следствие нейродегенеративного процесса. Однако недавние исследования свидетельствуют о том, что нарушение сна и расстройство суточного сна часто возникают уже на ранних стадиях заболевания и даже предшествуют развитию когнитивных нарушений. Показано, что уровень растворимого β -амилоида в спинномозговой жидкости повышается во время бодрствования и снижается во время сна [19, 20]. Кроме того, цикл «сон-бодрствование», вполне возможно, взаимосвязан с уровнем бета-амилоида в головном мозге [21]. У пациентов с болезнью Альцгеймера меняется длительность и цикл сна, что прежде всего прояв-

ляется бодрствованием ночью (из-за повышенной латентности сна и частых ночных пробуждений) и дневной гиперсомнией, что в ряде случаев может привести к полному изменению вариации «день-ночь» [22].

Повышению уровня гомоцистеина в последнее время уделяется особое внимание в связи с возможностью развития церебральных, кардиальных и периферических сосудистых нарушений, а также нейродегенеративных процессов. Гипергомоцистеинемия является значимым фактором риска развития и прогрессирования когнитивных нарушений, причем как при сосудистой деменции, так и при болезни Альцгеймера. В наших исследованиях пациентов с наличием гипергомоцистеинемии, в целом, наблюдались более тяжелые когнитивные нарушения, что подтверждалось результатами нейропсихологического тестирования. Изменения отмечались в интеллектуально-мнестических показателях различной модальности, в том числе расстройства затрагивали кратковременную память и зрительно-пространственные функции [23, 24].

Еще одним немаловажным фактором риска в прогрессировании нейродегенерации являются генетические факторы развития болезни Альцгеймера, в особенности гетеро- или гомозиготное носительство четвертой изоформы гена апополипротеина Е (АПОЕ). Носительство патологического аллеля характеризуется злокачественным течением заболевания, когнитивным дефицитом и более ранним развитием БА, чем у людей с $\epsilon 2$ или $\epsilon 3$ изоформами АПОЕ. Аполипротеин Е — белок, экспрессирующийся в глиальных клетках, участвующий в процессах регенерации при повреждениях центральной нервной системы, а также участвующий в компенсаторном холинергическом синаптогенезе. Он является доминирующим аполипротеином в головном мозге, который секретируется в основном астроцитами, а также микроглией и липопротеинами высокой плотности [27].

Белок и рецепторы участвуют в клиренсе А β через гематоэнцефалический барьер. Дисфункция барьера при болезни Альцгеймера, продемонстрированная на моделях животных и людях, связана с недостаточностью мозгового кровообращения, гипоксией и накоплением нейротоксических веществ в паренхиме головного мозга [28]. В исследованиях показано, что носители патологического гена АПОЕ $\epsilon 4$ имеют более выраженную церебральную амилоидную ангиопатию, в частности капиллярную амилоидную ангиопатию, по сравнению с теми, кто не являлся носителем АПОЕ $\epsilon 4$ [29].

Несомненно, подход к лечению болезни Альцгеймера должен быть комплексным, направленным на основные патофизиологические процессы заболевания. В первую очередь, необходима своевременная коррекция сосудистых факторов риска, таких как артериальная гипертензия, коррекция дислипидемий, гипергомоцистеинемии. Кроме того, особое внимание должно уделяться воздействию на медиаторные системы с целью восполнения нейротрансмиттерного дефицита (холинергической, глутаматергической, серотонинергической

передачи). С учетом новой концепции клиренса бета-амилоида через глиолимфатическую систему, важным и перспективным представляется усиление клиренса путем воздействия на венозную систему [26], нормализацию сна, регуляцию цикла «сон-бодрствование», и, кроме того, путем облитеративной терапии в отношении недостаточного снижения артериального давления в ночное время.

Таким образом, современные данные позволяют предположить, что образующиеся в головном мозге амилоидные бляшки являются не только и не столько следствием агрегации амилоидного белка или олигомеров амилоида, а возможно, в большей степени, связаны с нарушением

взаимоотношения между синтезом и клиренсом амилоидного белка из головного мозга. Возможно, именно этим объясняются многочисленные неудачные попытки создания эффективного препарата, оказывающего влияние на синтез амилоидного белка или лизирование амилоидных бляшек. Пересмотр представлений о необходимости адекватного выведения белка из паренхимы мозга открывает широкие перспективы для применения препаратов, которые могли бы оказывать потенциальный стимулирующий эффект в отношении деятельности глимфатической системы, периваскулярных артериальных пространств, перивенозных пространств и лимфатической системы.

Литература

1. World Health Organization. Dementia: A public health priority. — Geneva: World Health Organization. — 2017.
2. Международная статистическая классификация болезней и проблем, связанных со здоровьем. Десятый пересмотр (МКБ-10). — Женева. — 1995. — №1. — С. 510–511.
3. Jellinger K.A., Attems J. Prevalence and pathology of vascular dementia in the oldest-old. — *Journal of Alzheimer's disease*. — 2010. — Vol.21. — P. 1283–1293.
4. Iwata N., Tsubuki S., Takaki Y. et al. Metabolic-regulation of brain A β by neprilysin. — *Science*. — 2001. — Vol.292. — P. 1550–1552.
5. Kim J., Basak J.M., Holtzman D.M. The role of apolipoprotein E in Alzheimer's disease. — *Neuron*. — 2009. — Vol.63. — P. 287–303.
6. Bendiske J., Bahr B.A. Lysosomal activation is a compensatory response against protein accumulation and associated synaptopathogenesis—an approach for slowing Alzheimer disease? — *J Neuro-pathol Exp Neurol*. — 2003. — Vol.62. — P. 451–463.
7. Marambaud P., Zhao H., Davies P. Resveratrol promotes clearance of Alzheimer's disease amyloid-beta peptides. — *J Biol Chem*. — 2005. — Vol.280. — P. 37377–37382.
8. Zlokovic, B.V. Clearing amyloid through the blood-brain barrier. — *J. Neurochem*. — 2004. — Vol.89. — P. 807–811.
9. Van Broeck B., Van Broeckhoven C., Kumar-Singh S. Current insights into molecular mechanisms of Alzheimer disease and their implications for therapeutic approaches. — *Neurodegener Dis*. — 2007. — Vol.4. — P.349–365.
10. Bozanovic-Sosic R., Mollanji R., Johnston M.G. Spinal and cranial contributions to total cerebrospinal fluid transport. — *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. — 2001. — Vol.281. — P.909–916.
11. Brinker T., Stopa E., Morrison J. et al. A new look at cerebrospinal fluid circulation. — *CNS*. — 2014. — Vol.11. — P.10. doi:10.1186/2045-8118-11-10
12. Iliff J.J., Wang M., Liao Y. et al. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . — *SciTransl Med*. — 2012. — Vol.4. — P.147. ra111.10.1126/scitranslmed.3003748
13. Iliff J.J., Nedergaard M. Is there a cerebral lymphatic system? — *Stroke*. — 2013. — Vol.44. — P.93–95. STROKEAHA.112.678698
14. Erik S Musiek, David D Xiong and David M Holtzman, Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. — *Experimental & Molecular Medicine*. — 2015. — P.47. e148; doi:10.1038/emmm.2014.121
15. Hatfield C.F., Herbert J., van Someren E.J. et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. — *Brain*. — 2004. — Vol.127. — P. 1061–1074.
16. Prinz P.N., Peskind E.R., Vitaliano P.P. et al. Changes in the sleep and waking EEGs of non-demented and demented elderly subjects. — *J Am Geriatr Soc*. — 1982. — Vol.30. — P. 86–93.
17. Hahn E.A., Wang H.X., Andel R. et al. A change in sleep pattern may predict Alzheimer Disease. — *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2014. — Vol.22. — P. 1262–1271.
18. Sterniczuk R., Theou O., Rusak B. et al. Sleep disturbance is associated with incident dementia and mortality. — *Curr Alzheimer Res*. — 2013. — Vol.10. — P. 767–775.
19. Andrew S.P., Yu L.L., Kowgier M., Schneider J.A. et al. Sleep modifies the relation of APOE to the risk of Alzheimer. — 2013.
20. Kang J.E., Lim M.M., Bateman R.J. — 2009.
21. Musiek E.S., Xiong D.D., Holtzman D.M. Sleep, circadian rhythms, and the pathogenesis of Alzheimer Disease. — *Experimental & Molecular Medicine*. — 2015. — Vol.47. e148; doi:10.1038/emmm.2014.121;
22. Hatfield C.F., Herbert J., van Someren E.J. et al. Disrupted daily activity/rest cycles in relation to daily cortisol rhythms of home-dwelling patients with early Alzheimer's dementia. — *Brain*. — 2004. — Vol.127. — P. 1061–1074.
23. Лобзин В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций. — *Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. — 2015. — Т.115. — №11. — С.7279.
24. Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю. Гипергомоцистемия — фактор риска цереброваскулярно-

- го повреждения, нейродегенерации и прогрессирования нарушений когнитивных функций при деменциях. Вестн. Российской Воен.-мед. акад. — 2015. — №4. — С. 100-105.
25. Orešković D., Klarica M. The formation of cerebrospinal fluid: nearly a hundred years of interpretations and misinterpretations. — *Brain Research Reviews*. — 2010. — Vol.64. — P. 241-262.
 26. Sawmiller D., Habib A., Li S. et al. Diosmin reduces cerebral A β levels, tau hyperphosphorylation, neuroinflammation and cognitive impairment in the 3xTg-AD Mice. — *J Neuroimmunol*. — 2016. — Vol.299. — P. 98-106.
 27. Bu G. Apolipoprotein E and its receptors in Alzheimer's disease: pathways, pathogenesis and therapy. — *Nat Rev Neurosci*. — 2009. — Vol.10. — P. 333-344.
 28. Zlokovic B.V. Neurovascular pathways to neurodegeneration in Alzheimer's disease and other disorders. — *Nat Rev Neurosci*. — 2011. — Vol.12. — P. 723-738.
 29. Richard E., Carrano A., Hoozemans J.J. et al. Characteristics of dyschoric capillary cerebral amyloid angiopathy. — *J Neuropathol Exp Neurol*. — 2009. — Vol.69. — P. 1158-1167.

Сведения об авторах

Лобзин Владимир Юрьевич — доктор медицинский наук, профессор кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Колмакова Кристина Андреевна - врач-невролог клиники нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. E-mail: kris_kolmakova@mail.ru

Емелин Андрей Юрьевич – доктор медицинский наук, профессор, заместитель начальника кафедры нервных болезней Военно-медицинской академии имени С.М. Кирова. E-mail: emelinand@rambler.ru

Вестибулярная нейромодуляция в неврологии и психиатрии

Нарышкин А.Г.^{1,2,3}, Галанин И.В.¹, Козловский В.Л.¹, Попов М.Ю.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, Санкт-Петербург,

² ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН,

³ ГБОУ ВПО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ, Россия, Санкт-Петербург

(Работа выполнена по теме «Механизмы возникновения нервно-психических, метаболических и гормональных дисфункций при нервных и эндокринных заболеваниях и пути их коррекции». Регистрационный номер: АААА-А18-118012290427-7)

Резюме. В предлагаемой статье рассматривается современное состояние одного из быстро развивающихся направлений лечения различных медикаментозно резистентных заболеваний ЦНС. Описываются различные методы вестибулярной нейромодуляции и их сравнительная эффективность в лечении психических и неврологических поражений ЦНС. Все методы основаны на активации процессов нейропластичности с помощью физического, электрического и химического воздействия на периферическую часть вестибулярной системы, что приводит к реструктуризации нейронных связей в структурах ствола и среднего мозга.

Ключевые слова: вестибулярный аппарат, нейромодуляция, нейропластичность, ототоксические антибиотики, нервные и психические заболевания.

Vestibular neuromodulation in neurology and psychiatry

Naryshkin A.G.^{1,2,3}, Galanin I.V.¹, Kozlovskii V.L.¹, Popov V.Yu.¹

¹V.M. Bekhterev national research medical center of psychiatry and neurology,

²Sechenov Institute of evolutionary physiology and biochemistry Russian Academy of Sciences,

³North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov

Summary. The paper overviews the state of the art in one of the most rapidly developing areas of treatment of various drug-resistant diseases of the central nervous system. Different methods of vestibular neuromodulation and their comparative efficacy in the treatment of mental and neurological disorders are described. All those methods are based on neuroplasticity activation by means of application of physical, electrical or chemical stimuli on the peripheral part of the vestibular system, which leads to the restructuring of neural connections in the brainstem and in the midbrain.

Key words: vestibular system, neuromodulation, neuroplasticity, ototoxic antibiotics, neurological and mental disorders.

По мере развития представлений о ЦНС, как о единой саморегулирующейся системе, меняются и представления о патогенезе и способах лечения различных заболеваний этой системы. В результате мета-анализа тысяч нейровизуализационных исследований были выделены области мозга, в которых постоянно регистрируются функциональные изменения при большинстве психических и неврологических расстройств [15, 19, 21]. В первую очередь к этим структурам относят амигдалу, гипоталамус, голубое пятно, задние и передние отделы инсулярной коры и префронтальную кору [19, 20]. Авторы объединяют эти структуры в сеть «максимальной значимости», своего рода «центр», который активно участвует в процессах контроля над поведением, регулированием эмоций и социальных функций, выступая при этом в качестве своеобразного «переключателя» для других функциональных сетей, участвующих в процессах познания и формирования эмоций. Считается, что дисфункция в деятельности этого «центра» предрасполагает к развитию различных психических расстройств, таких

как шизофрения, биполярное аффективное расстройство, рекуррентное депрессивное расстройство, аутизм, обсессивно-компульсивные нарушения, синдром двигательной гиперактивности и др. [19].

Существующие способы изменения функциональной активности этих структур: повторная транскраниальная магнитная стимуляция (rTMS), транскраниальная стимуляция постоянным током (tDCS), относятся к неинвазивным методам. Используются также инвазивные методы, такие как эпидуральная стимуляция и глубокая стимуляция головного мозга (DBS), которые имеют ряд существенных недостатков. Пока перечисленные методы не могут эффективно воздействовать на описанные глубоко расположенные центры мозга [19, 20], к тому же инвазивность и высокая стоимость технологий ограничивают их широкое применение.

По типу воздействия практически все методы можно разделить на те, в основе которых лежит первичная стимуляция структур мозга, и на методы деструктивного воздействия [21]. Послед-

ние, основанные на крио-, электролитических, хирургических процедурах экстирпации, используются гораздо реже. Во многом это обусловлено тем, что такие процедуры, вызывая состояние «минус ткань», в дальнейшем способны ограничивать течение пластических процессов (за счет снижения числа потенциально активных нейронов и повреждении межструктурных связей мозга). При этом процесс позитивной нейромодуляции сопряжен с образованием новых искусственных связей, а эффект образования очагов активности при деструктивных способах достигается за счет формирования вторичного возбуждения в рамках образования синдрома «денервированной структуры». Однако, обращаясь к вышеизложенному, нельзя исключить и вероятность перестроения пластических процессов не по «нормальному типу», а по «патологическому умолчанию» (негативной нейромодуляции). Поскольку в рамках концепции, предложенной Н.П. Бехтеревой в 70-80 гг. XX века, феномен развития устойчивого патологического состояния определяется реконструкцией нейрональных сетей при участии «патологической энграммы» нейрональной памяти [2,9Бехтерева Н. П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга / Н. П. Бехтерева, Д.К. Камбарова., В.К. Поздеев. — Изд.: Медицина, Ленинградское отделение, 1978г.- 240с., Механизмы деятельности мозга человека. Часть I. Нейрофизиология человека) Ред. Н. П. Бехтерева. — Л.: Наука, 1988. — 677 с. — (Основы современной физиологии).], усиление пластичности может приводить и к включению констелляции «патологических нейрональных сетей».

Сказанное отражает то, что процессы нейромодуляции носят спонтанный характер и потому в отдаленном периоде лечения психически больных достижение терапевтического ответа невозможно рассматривать как абсолютно однозначный эффект. Вероятно, быстрый и позитивный ответ при неврологических поражениях (см. ниже) определяется известными данными о функциональных взаимодействиях между «ключевыми» структурами ЦНС, сформированными в ходе патогенеза заболевания.

Альтернативой представленным методам является активно развивающаяся вестибулярная нейромодуляция. История использования этого метода, как способа изучения его влияния на деятельность ЦНС в норме и при различных заболеваниях, насчитывает более ста лет [цит. по 12]. Однако активные исследования начались лишь несколько десятилетий тому назад. Приоритет в изучении этого направления принадлежит российским ученым, которые уже около 30 лет используют для лечения различных видов патологии головного мозга малоинвазивные технологии (транстимпанальная химическая вестибулярная дерецепция — ТТХВД) [14]. В мировом научном сообществе активное изучение этой проблемы началось около 10 лет назад, при этом применяются вестибулярная гальванизация (tDCS) или холодовая водная проба (CVS) [20]. Стоит отме-

тить, что ТТХВД (необратимая вестибулярная депривация) зарекомендовала себя, как перспективный лечебный метод при различных поражениях ЦНС, резистентных к традиционной терапии. CVS и tDCS используются, в основном, в физиологических, электрофизиологических и психофизиологических исследованиях, а их применение в лечебных целях находится на начальных этапах. Прежде чем более подробно остановиться на этих методах вестибулярной нейромодуляции, целесообразно сказать несколько слов о значении и степени влияния вестибулярного аппарата на деятельность ЦНС.

Как известно, фило- и онтогенез отолитового аппарата, дает основания считать его основной (базовой) организующей системой по отношению ко всем остальным сенсорным и моторным системам головного мозга. Фактически, под влиянием отолитового аппарата, который формируется к 6-й неделе эмбрионального развития, происходит рост, формирование и функционирование всех мозговых структур [11]. Помимо анатомических связей между вестибулярной системой и различными мозговыми структурами, описанных нами ранее [10], нейровизуализационные исследования последних лет позволили дополнительно идентифицировать целый ряд областей коры и подкорковых образований, участвующих в обработке вестибулярной информации. К ним относятся парамедианный и постеролатеральный таламус, амигдала, путамен, ядра шва, голубое пятно и прилегающая область моста ствола мозга, и гиппокампальная извилина, средне-, ниже- и верхневисочные извилины (поля Бродмана 37, 19 и 22), оба полушария мозжечка, нижняя и верхняя части нижней теменной доли, супрамаргинальная извилина билатерально — (поле Бродмана 40), срединная фронтальные извилины (поля Бродмана 45 и 46), прецентральная извилина (поля Бродмана 6 и 9), передняя цингулярная кора и передняя часть инсулы (поле Бродмана 23), префронтальная кора (поля Бродмана 6,9), инсулярная и ретроинсулярная области билатерально, теменная и затылочная доли, ножки мозжечка и доля VII червя мозжечка [12,16,17,19]. Все эти структуры взаимосвязаны, как между собой, так и с вестибулярной системой.

Таким образом, в отличие от других модальностей (тактильной, зрительной, обонятельной или слуховой) вестибулярный анализатор не имеет своего локального представительства в коре головного мозга. Он распространен по всей центральной нервной системе, включая спинной мозг, где образует прямые и обратные связи практически со всеми ее отделами. В головном мозге вышеописанная группа взаимосвязанных корковых и подкорковых областей формирует две основные ассоциативные области (переднюю и заднюю), принимая самое непосредственное участие в формировании и функционировании различных видов психической и нервной деятельности [16].

Холодовая водная проба (CVS) заключается во введении небольшого количества холодной

воды в наружный слуховой проход, или наложения льда на наружный слуховой проход. Процедура проводится моно- или билатерально, до появления нистагма и головокружения [20]. Гипотермия замедляет процессы метаболизма клеток и действие CVS на вестибулярный аппарат оказывает депримирующий эффект.

Этот метод показал свою высокую эффективность при лечении различных видов боли: аллодиниях, фантомных болях, спинальных и нейропатических болях, неспецифических и комплексных болях. По описаниям, в течение ближайших 30 минут после проведения процедуры определяется снижение выраженности болевого синдрома в среднем на 24,8%. Максимальная эффективность процедуры была установлена в период до семи дней. При аллодинии обезболивающий эффект при проведении курса этих процедур наблюдался до одного месяца. При ежедневном проведении этой процедуры в течение четырех недель было отмечено уменьшение проявлений афазии [19,20].

Помимо этого, был получен выраженный положительный эффект в маниакальной фазе биполярного расстройства (сохранялся в течение 24 часов и затем, постепенно уменьшаясь, полностью исчезал через 72 часа) и маниакальном состоянии при шизоаффективном расстройстве (сохранялся в течение 20 минут и, постепенно уменьшаясь, полностью нивелировался через час) [19]. Такие же краткосрочные (не более 6 часов) положительные эффекты были получены при применении этого метода у пациентов с явлениями дереализации, деперсонализации и у больных с бредовыми переживаниями при шизофрении [17].

Трансмастоидальная стимуляция вестибулярного аппарата (tDCS) представляет собой воздействие небольшой силы постоянного тока (обычно 3–4 мА) через накожные электроды, укрепленные на сосцевидных отростках височных костей (моно- или билатерально). При этом гальванический ток воздействует не только на вестибулярные волосковые клетки, но и на вестибулярный нерв [12]. Эта процедура, при используемой методологии несмотря на присутствие в названии слова «стимуляция», на самом деле оказывает угнетающий эффект на вестибулярный аппарат, так как известно, что сила тока до 400 мкА оказывает активирующий эффект, а свыше — тормозящий [14].

В процессе изучения вестибулярной нейромодуляции было обнаружено, что в различных частях соматосенсорной коры наблюдалось не только увеличение, но и снижение активности структур (в зависимости от параметров воздействия), что подтверждает концепцию реципрокного тормозного контроля между различными сенсорными системами [12].

К настоящему времени описан положительный лечебный эффект при применении tDCS у пациентов с очаговыми неврологическими нарушениями после инсульта и при дегенеративных заболеваниях ЦНС [12,19,22]. Как и при применении CVS, длительность положительного эффекта при

применении гальванической стимуляции остается незначительной (несколько часов). Однако его удастся пролонгировать путем ежедневного повторения процедуры (рекомендуемый курс 3 недели).

Эти два метода вестибулярной стимуляции оказываются эффективны при различных неврологических и психических расстройствах. Перечень таких расстройств включает анозогнозию, цервикальную дистонию, болезнь Паркинсона и мультисистемную атрофию, гемипарезы, афазии, прозопагнозию и состояния малого сознания, инсомнию, соматопарафрению, макросоматогнозию, манию, моно- и биполярную депрессию, аутизм, некоторые формы шизофрении, посттравматические, дисморфобические, обсессивно-компульсивные расстройства и синдром двигательной гиперактивности [17,19].

Методика ТТХВД заключается во введении в полость среднего уха антибиотиков аминогликозидового ряда (стрептомицин, гентамицин). Количество процедур колеблется от двух, до 8–10. Критерием окончания курса процедур, является появление у пациента признаков острой вестибулопатии, что подтверждает развитие вестибулотоксического действия.

Механизм повреждающего действия антибиотиков аминогликозидового ряда на волосковые клетки изучен не полностью. Однако, известен рейтинг нейротоксического действия препаратов этого класса и обнаружена диссоциативная чувствительность между вестибулярной и кохлеарной частью клеток внутреннего уха для разных препаратов. Такое действие при системном введении аминогликозидов хорошо известно, после проведения курса антибактериальной терапии у пациентов иногда отмечается не только потеря слуха, но и вестибулопатия, которая в исключительных случаях может длиться от года до 5 лет [3Вавилова А.А., Кочергин Г.А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов // РМЖ. 2017. № 6. 435–438с..]. Однако, по нашим данным, при локальных инъекциях аминогликозидов в среднее ухо снижение слуха встречаются крайне редко, а продолжительность симптомов вестибулярного поражения в основном ограничивается периодом до 2 месяцев. Вероятно, это вызвано тем, что избирательное действие используемых аминогликозидов (стрептомицин, гентамицин) в большей мере направлено на вестибулярный аппарат, чем клетки кортиева органа [1,13,23Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков // Педиатрия. 2008. Т. 87. №2. С. 111–116 [Postnikov S.S. Toksicheskie jeffekty antibiotikov // Pediatrija. 2008.T. 87. № 2. S. 111–116, Абакаров М.Г., Аминогликозидные антибиотики и внутреннее ухо: токсичность, идиосинкразия или частотный резонанс? Качественная клиническая практика, 2003, №4 ;Timothy C.H. Ototoxic Medications [Электронный ресурс] URL: <http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bilat/ototoxins.html#good> (дата обращения:18.02.2017)]. Кроме того низкая вероятность развития побочного вестибулотокси-

ческого действия может быть связана с тем, что при избранном пути введения первично не затрагивается центральный аппарат вестибулярных систем, участвующих в обработке информации в ЦНС [18,24Haybach P.J. Ototoxicity [Электронный ресурс] URL:<http://vestibular.org/ototoxicity>(дата обращения: 18.02.2017), Watanabe I., Hodges G.R., Dworzack D.L. et al. Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study // Ann. Neurol. 1978 (4). P. 564–572.].

При неполной редукции патологической симптоматики курсы могут повторяться с интервалом в 5–6 месяцев. Одним из основных показаний к применению ТТХВД является неэффективность медикаментозной терапии. За прошедшие два десятилетия этот метод был успешно опробован более чем у 400 больных с различными неврологическими и психическими расстройствами. В этот список вошли амнестический синдром (в структуре психоорганического или корсаковского синдрома), негативная симптоматика при шизофрении, ОКР, поздняя (тардивная) дискинезия, спастическая кривошея и спастический гемипарез, болезнь Паркинсона, вегетативные состояния и состояния малого сознания [11]. Помимо того отмечен положительный результат при хорее Гентингтона. Только за последние 3 года метод ТТХВД применен в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева у 106 пациентов. Информация о нозологических формах и количестве пролеченных больных в рамках открытого наблюдения приведены в табл. 1.

Для объяснения эффективности вестибулярной нейромодуляции при таком обширном списке заболеваний нами была предложена гипотеза, которая заключается в следующем. Еще в прошлом веке (П.К. Анохин, 1979) были выделены составляющие любой физиологической функциональной системы — это блок афферентного синтеза, блок принятия решения и акцептор результата действия. При этом, как считал П.К. Анохин, системообразующим фактором является блок афферентного синтеза. Мы считаем, что проявления любой патологии головного мозга объясняются формированием патологической функциональной системы (ПФС), которая, как и физиологическая функциональная система (ФФС), состоит из трех описанных блоков. В норме деятельность ФФС направлена на удовлетворение конкретной физиологической потребности, после чего система дезактуализируется и распадается. ПФС же является константным образованием, так как ее деятельность никогда не приводит к физиологическому результату, что определяет стабильность или нарастание патологической симптоматики. Тем не менее, в ней также имеется блок афферентного синтеза, который имеет системообразующий характер. Следовательно, модулируя афферентные потоки, можно изменять и деятельность всей ПФС [11]. Яркой иллюстрацией этого положения являются работы Н.А. Бернштейна (1947), который показал, что можно нормализовать некоторые двигательные нарушения при болезни

Паркинсона, изменяя конструкцию зрительного поля (влияние разлинованного поля на процесс ходьбы). В данном случае двигательные нарушения уменьшаются, так как ведущее значение приобретает зрительный анализатор.

Согласно положению о диссоциации Д.Х. Джексона, доминирующее значение в блоке афферентного синтеза принимает на себя фило- и онтогенетически более ранняя вестибулярная афферентация, которая доминирует в процессах афферентного звена ПФС. Методы вестибулярной нейромодуляции действуют на вестибулярный афферентный поток, изменяя его активность, что приводит к актуализации в блоке афферентного синтеза других онтогенетически более поздних видов сенсорики (зрительная, слуховая, глубокое суставно-мышечное чувство и др.). Снижение активности этого афферентного потока приводит, как было показано нами [11], к формированию новых связей между передними и задними ассоциативными зонами коры головного мозга, что может свидетельствовать об актуализации других афферентных информационных потоков. Так начинается процесс позитивной нейропластичности, приводящий к существенному уменьшению (или полному регрессу) патологической симптоматики [4,11].

Все выше перечисленные методы вестибулярной нейромодуляции обладают единым механизмом действия. Они снижают активность вестибулярного аппарата и, согласно положению о денервационной гиперчувствительности Кеннона и Розенблюта (1951), вызывают повышение чувствительности в проксимальных (по отношению к рецепторному вестибулярному аппарату) отделах всей нейронной сети, изменения реакции к электрическим и химическим факторам (нейромедиаторы, фармакологические препараты). При этом денервация обладает многоплановым характером, так как денервационная гиперчувствительность распространяется как на активирующие, так и на тормозные воздействия. Таким образом, после подавления активности вестибулярного аппарата происходит многоуровневая и многоплановая перестройка всей ПФС, что может привести к регрессу патологической симптоматики. Эти методы могут оптимизировать лечение большого количества больных с психическими и неврологическими нарушениями, резистентными к традиционной медикаментозной терапии [5,8Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы её преодоления. Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова, 2008, №10, с.81–86. Малин Д.И. Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами. Психиатрия и психофармакотерапия. 2003; 5 (1), с.38–40].

Выраженность и длительность клинического эффекта, вероятно, имеет прямую зависимость от глубины и стойкости подавления вестибулярной активности. Если при применении CVS или tDCS положительный лечебный эффект исчисляется минутами (в лучшем случае — часами), то

Таблица 1. Представлена характеристика эффекта ТТХВД (распределение больных по диагнозам, стороне воздействия и наблюдаемому эффекту)

Диагноз	Кол-во пациентов	Сторона воздействия	Результат	
			Улучшение	Без изменений
Вегетативное состояние	7	С двух сторон	7	
Малое сознание	15	С двух сторон	15	
Посттравматическая деменция	8	С двух сторон	7	1
Болезнь Паркинсона	6	слева	5	1
Спастическая кривошея	26	Слева — 14 Справа — 12	26	
Хорея Гентингтона	3	С двух сторон	2	1
Торсионная дистония	10	Слева	10	
Обсессивно-компульсивный синдром с тиками	1	Слева	1	
Соматоформная депрессия	1	Слева	1	
Шизофренический дефект	13	С двух сторон	8	5
Поздняя дискинезия	3	С двух сторон	2	1
Амнестический синдром	7	С двух сторон	7	
Детский церебральный паралич (ДЦП)	3		3	
Заикание	3		3	

после проведения ТТХВД эффект только нарастает на протяжении 5–6 месяцев. В дальнейшем, если нарастание положительного эффекта приостанавливалось, то проводились повторные курсы инъекции антибиотиков. В среднем для получения стойкого положительного эффекта (до полной коррекции патологической симптоматики) иногда проводилось от 3 до 5 курсов ТТХВД с интервалом в 3–4 месяца. Положительная динамика состояния при проведении повторных курсов инъекций аминогликозидов свидетельствует о том, что первые инъекции, приводящие к дегенерации волосковых клеток, все же не вызывают полной вестибулярной депривации, а рост поло-

жительной динамики после повторных инъекций отражает сохранение ранних механизмов и дальнейшее усиление процессов нейропластичности.

В этой связи методика ТТХВД представляется наиболее адекватной для пациентов с резистентной психической патологией, имеющих отчетливо низкую комплаентность [6,7 Лапин Лутова]. Несмотря на сказанное, широкое использование вестибулярной нейромодуляции при резистентной психической патологии требует значительных исследовательских усилий, направленных на сбор доказательной базы, подтверждающей эффективность метода, определение индекса «вред/польза» с учетом отставленных результатов.

Литература

1. Абакаров М.Г., Аминогликозидные антибиотики и внутреннее ухо: токсичность, идиосинкразия или частотный резонанс? *Качественная клиническая практика*. – 2003. — №4. — С.96-99.
2. Бехтерева Н.П. Устойчивое патологическое состояние при болезнях мозга / Н.П. Бехтерева, Д.К. Камбарова., В.К. Поздеев. — Изд.: Медицина, Ленинградское отделение. — 1978. — 240 с.
3. Вавилова А.А., Кочергин Г.А. К вопросу о вестибулотоксическом действии антибиотиков-аминогликозидов // *РМЖ*. — 2017. — № 6. — С.435–438.
4. Галанин И.В., Нарышкин А.Г., Горелик А.Л. и др. Современное состояние проблемы нейропластичности в психиатрии и неврологии // *Вестник Северо-западного государственного медицинского университета им. И. И. Мечникова*. — 2015. — Т.7. — С. 134–144.
5. Данилов Д.С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы её преодоления. — *Ж. Неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова*, — 2008. — №10. — С. 81-86.
6. Лапин И.П. Личность пациента как система отношений и отказ от лекарств// *Биомедицина*. — 2010. — Т.1. — С. 84-86.

7. Лутова Н. Б. Комплаенс и психопатологическая симптоматика // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2012. — № 3. — С. 59–65.
8. Малин Д.И. Современные подходы к проблеме интолерантности к психофармакотерапии у больных эндогенными психозами // Психиатрия и психофармакотерапия — 2003 — Т.5. — С. 38–40.
9. Механизмы деятельности мозга человека. Часть I. Нейрофизиология человека / Под ред. Н.П. Бехтерева. — Л.: Наука, 1988. — 677 с. — (Основы современной физиологии).
10. Нарышкин А.Г., Галанин И.В. Структура и роль вестибулярной системы в норме и патологии // «Mind technologies: Development» — International scientific-practical congress the 2-3 rd. of July. — 2017. — P. 108–113.
11. Нарышкин А.Г., Галанин И.В., Горелик А.Л. и др. Частные вопросы нейропластичности. Вестибулярная дерцепция. — СПб: «Фолиант». — 2017. — 190 с.
12. Столбков Ю.К., Томиловская Е.С., Козловская И.Б. и др. Гальваническая вестибулярная стимуляция в физиологических и клинических исследованиях последних лет // Успехи физиологических наук. — 2014 — Т. 45, №2. — С.57–76.
13. Постников С.С. Токсические эффекты антибиотиков // Педиатрия — 2008 — т.87, №2 — С. 111–116.
14. Шелякин А.М., Пономаренко Г.И. Микрополяризация мозга // Под ред. О.В.Богданова. — СПб: ИИЦБалтика. — 2006. — 223 с.
15. Downar J., Blumberger D.M., Daskalakis Z.J. The neural crossroads of psychiatric illness: an emerging target for brain stimulation // Trends Vogn. Sci. — 2016. — V.20. — P. 107–120.
16. Guldin W. O., Grusser O.J. Is there a vestibular cortex? //Trends in Neurosciences. — 1998. — V.21, №6. — P.254–259.
17. Gurvich C., Mailea J.J., Lithgow B., et.al., Vestibular insights into cognition and psychiatry //Brain Res. — 2013. — V.1537. — P.224–259.
18. Haybach P.J. Ototoxicity [Электронный ресурс] URL:[http:// vestibular. org/ototoxicity](http://vestibular.org/ototoxicity) (дата обращения: 18.02.2017).
19. Miller S.M. Vestibular neuromodulation: Stimulating the neural crossroads of psychiatric illness // BypolarDisord. — 2016. — V.18. — P.539–543
20. Miller S.M., Bedside non-invasive neuromodulation of pain psychiatric and neurological disorders using caloric vestibular stimulation: status and prospects// INS 13th World Congress. 27 May — 1 June. — 2017. — P. 30–32.
21. Neuromodulation in Psychiatry // Edited by Clement Hamani Paul Holtzheimer Andres M. Lozano Helen Mayberg // John Wiley & Sons, Ltd, The Atrium, Southern Gate, Chichester, West Sussex, PO19 8SQ, UK. — 2016. — 482p.
22. Schmidt L., Keller I., Katrin S., Galvanic vestibular stimulation improves arm position sense in spatial neglect. A sham-stimulation-controlled study // Neuroscience — 2012. — V.212. — P.159–179.
23. Timothy C.H. Ototoxic Medications [Электронный ресурс] URL: [http://www.dizziness-and-balance. com/disorders/bilat/ototoxins.html#good](http://www.dizziness-and-balance.com/disorders/bilat/ototoxins.html#good) (дата обращения: 18.02.2017)
24. Watanabe I., Hodges G.R., Dworzack D.L. et al. Neurotoxicity of intrathecal gentamicin: a case report and experimental study // Ann. Neurol. — 1978. — Vol.4. — P. 564–572.

References

1. Abakarov M.G., Aminoglikozidny`e antibiotiki i vnutrennee uho: toksichnost`, idiosinkraziya ili chastotny`j rezonans? Kachestvennaya klinicheskaya praktika. — 2003. — №4. — S.96–99.
2. Bextereva N. P. Ustojchivoe patologicheskoe sostoyanie pri boleznyax mozga / N. P. Bextereva, D.K. Kambarova., V.K. Pozdeev. — Izd.: Medicina, Leningradskoe otделение. — 1978. — 240с.
3. Vavilova A.A., Kochergin G.A. K voprosu o vestibulotoksicheskom dejstvii antibiotikov-aminoglikozidov. — RMZh. — 2017. — № 6. — S.435–438s.
4. Galanin I.V., Nary`shkin A.G., Gorelik A.L. i dr. Sovremennoe sostoyanie problemy` nejroplastichnosti v psixiatrii i nevrologii // Vestnik Severo-zapadnogo gosudarstvennogo medicinskogo universiteta im. I. I. Mechnikova — 2015. — T.7. — №1. — S.134–144.
5. Danilov D.S. Terapevticheskaya rezistentnost` pri shizofrenii i biologicheskie metody` eyo preodoleniya. Zh. Nevrologii i psixiatrii im. S.S.Korsakova, — 2008. — №10. — S.81–86.
6. Lapin I.P. Lichnost` pacienta kak sistema ot-noshenij i otkaz ot lekarstv. — Biomedicina. — 2010. — T.1. — S. 84–86.
7. Lutova N. B. Komplains i psixopatologicheskaya simptomatika // Obozrenie psixiatrii i medicinskoj psixologii im. V.M. Bextereva. — 2012. — № 3. — S. 59–65.
8. Malin D.I. Sovremennyye podxody` k probleme intolerantnosti k psixofarmakoterapii u bol`ny`x e`ndogenny`mi psixozami //Psixiatriya i psixofarmakoterapiya. — 2003. — T.5. — S.38–40.
9. Mexanizmy` deyatel`nosti mozga cheloveka. Chast` I. Nejrofiziologiya cheloveka/ Pod red. N. P. Bextereva. — L.: Nauka. — 1988. — 677 s. — (Osnovy` sovremennoj fiziologii).
10. Nary`shkin A.G., Galanin I.V. Structure and role of vestibular system are normal also of pathology — «Mind technologies: Development» — International scientific-practical congress the 2-3 rd. of July— 2017. — Geneva. — P.108–113.
11. Nary`shkin A.G., Galanin I.V., Gorelik A.L. i dr. Chastny`e voprosy` nejroplastichnosti. Vestibulyarnaya dereceptiya. — SPb: «Foliant». — 2017. — S.190.
12. Stolbkov Yu.K., Tomilovskaya E.S., Kozlovskaya I.B. i dr. Gal`vanicheskaya vestibulyarnaya stimulyaciya v fiziologicheskix i klinicheskix issledo-

vaniyax poslednix let //Uspexi fiziologicheskix nauk. — 2014. — T.45. — S.57–76.

13. Postnikov S.S. Toksicheskie e`ffekty` antibiotikov // Pediatriya. — 2008. — T.87. — S.111–116.

14. Shelyakin A.M., Ponomarenko G.I. Mi-kropolyarizatsiya mozga. Pod red. O.V.Bogdanova. — SPb: INCzBaltika. — 2006. — 223 s.

Сведения об авторах

Нарышкин Александр Геннадьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, ведущий научный сотрудник ФГБУН «Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова» РАН, профессор кафедры нейрохирургии им. А.Л. Поленова ГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова МЗ РФ. E-mail: naryshkin56@mail.ru

Галанин Игорь Вениаминович — к.м.н., старший научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: garikgalanin@yandex.ru

Козловский Владимир Леонидович — д.м.н., главный научный сотрудник ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, научн. руководитель отделения психофармакологии и фармакотерапии пациентов с резистентными E-mail: kvl1958@mail.ru

Попов Михаил Юрьевич — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения психофармакологии и фармакотерапии пациентов с резистентными состояниями, ФГБУ «НМИЦ психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: popovmikhail@mail.ru.

Перспективность применения нелинейной стимуляционной терапии в лечении травматических повреждений головного мозга и поддержании когнитивных функций у пожилых лиц

Зуева М.В.

ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России

Резюме: Когнитивное снижение характеризует нормальное физиологическое старение и усугубляется при развитии связанной с возрастом нейродегенеративной патологии и травматическом повреждении головного мозга. В обзоре анализируются широко дискутируемые в научной литературе немедикаментозные методы реабилитации пациентов с ЧМТ и пожилых лиц, страдающих от когнитивного снижения, включая парадигму обогащения среды, когнитивные и физические тренировки, различные виды стимуляционной терапии и их недостатки. Отдельное внимание уделено преимуществам фрактальной стимуляции головного мозга сложноструктурированными оптическими сигналами и сенсорными стимулами другой модальности. Предполагается, что использование новых подходов к нейрореабилитации, повышающих потенциал нейропластичности, также позволит усилить терапевтическое и обучающее воздействие любых других методов тренировок и лечения головного мозга.

Ключевые слова: старение, травматическое повреждение головного мозга, нейропластичность, нейрореабилитация, фрактальная стимуляционная терапия

Perspective of application of nonlinear stimulation therapy in the treatment of traumatic brain injuries and maintenance of cognitive functions in the elderly

Zueva M.V.

Moscow Helmholtz research Institute of Eye Diseases Ministry of Health of Russia

Resume: Cognitive decline characterizes normal physiological aging and is aggravated by the development of age-related neurodegenerative pathology and traumatic brain damage (TBI). The review analyzes widely discussed in the scientific literature non-drug methods of rehabilitation of patients with TBI and elderly people suffering from cognitive decline, including the paradigm of enrichment of the environment, cognitive and physical training and various types of stimulation therapy and their shortcomings. Special attention is paid to the advantages of fractal stimulation of the brain by complex-structured optical signals and sensory stimuli of another modality. It is assumed that the use of new approaches to neurorehabilitation, which increase the potential of neuroplasticity will also allow strengthening the therapeutic and learning impacts of any other methods of training and treating the brain.

Key words: aging, traumatic brain injury, neuroplasticity, neurorehabilitation, fractal stimulation therapy

Когнитивный дефицит и нейропластические изменения при старении и травматических повреждениях головного мозга

Удлинение продолжительности жизни является сегодня одной из причин значительного повышения среднего возраста и общего старения популяции [66]. Возрастание доли пожилых людей в общей численности населения приводит к увеличению распространенности связанных с возрастом заболеваний [36], включая болезнь Альцгеймера, болезнь Паркинсона и другие нейродегенеративные расстройства [35].

Когнитивное снижение характеризует также нормальное физиологическое старение [28, 55], что проявляется в ухудшении эпизодической памяти, скорости обработки информации и исполнительных функций, таких как планирование и принятие решений, в нарушении вербальной и рабочей памяти. Возрастное ухудшение менталь-

ных способностей ассоциируется с морфологическими изменениями в сером и белом веществе [8, 18], наиболее выраженные в медиальных височных областях и гиппокампе (см обзор [63]). Связанные с возрастом морфологические изменения, такие как сокращение количества дендритов, дендритных шипиков и синапсов, наиболее выражены в префронтальной коре [48] и в медиальных височных областях [46].

По существующим представлениям медиатором когнитивного физиологического старения являются т.н. «негативные нейропластические изменения» [43, 44]. Их «негативность» состоит в том, что зависимость от активности пластичность, согласно правилам обучения Хебба [27] усиливает более активные нейронные пути, но при старении головного мозга происходит усиление более простых процессов обработки информации за счет снижения активности конкурирующим с ними сложных когнитивных процессов. Это «неиспользование» приводит к ослаблению лежащих

в их основе синаптических связей. Таким образом, развиваются негативные пластические изменения как «самоподкрепляющаяся, нисходящая спираль с уменьшением взаимодействия со сложной средой и снижением здоровья мозга» (цит. по [63]).

Mahncke и соавторы [43, 44] отмечают три взаимосвязанных фактора, которые приводят к «негативному обучению»: (1) сокращение периода активности (или «неиспользование»), (2) усиление шума в обработке сенсорной информации и (3) ослабленный контроль со стороны нейромодуляторных систем. Негативное обучение, связанное с зависимостью от более простых процессов обработки информации за счет неиспользования более сложной обработки, приводит, по их мнению, к негативным нейропластическим изменениям, которые служат физиологической основой когнитивного снижения.

С другой стороны, нарушение памяти и ослабление других когнитивных способностей возникает также вследствие различных видов приобретенного травматического повреждения головного мозга, которое часто является причиной инвалидности [25]. Когнитивные дефициты являются одним из наиболее неблагоприятных последствий черепно-мозговой травмы (ЧМТ), приводящим к долгосрочным проблемам и затрудняющим восстановление интеллекта. У лиц, перенесших тяжелую ЧМТ, нарушения памяти возникают в 40%—84% случаев [24]. При закрытой травме, в зависимости от ее тяжести, периода, прошедшего после эпизода и методов исследования, признаки нарушения памяти отмечали у 20%—79% пострадавших (цит. по [51]). Некоторое нарушение памяти остается даже спустя год после ЧМТ у 4%—25% пациентов [10], что может препятствовать их социальной и профессиональной реабилитации. С другой стороны, развитие хронического травматического повреждения головного мозга усугубляет снижение когнитивных функций в позднем посттравматическом периоде [30, 62].

Разнообразные методы помощи перенесшим ЧМТ включают специальные приемы для компенсации нарушений памяти, называемые внешними компенсационными стратегиями, и методы, относящиеся к внутренним или реституционным стратегиям [13]. К методам внешней помощи относится, например, ведение дневников, использование электронных органайзеров, а к внутренним стратегиям — повторяющиеся тренировки, обучение когнитивным методам сохранения информации [14]. До недавнего времени большее внимание уделялось методам внешней компенсации, однако достижения в исследованиях нейропластичности вновь активизировали поиск потенциально эффективных внутренних (реституционных) стратегий [37, 51]. Одним из перспективных способов ослабления последствий ЧМТ считается когнитивная реабилитация, основанная на принципах нейропластичности [21]. То, что головной мозг обладает способностью перестраивать нейронные связи и создавать новые схемы соедине-

ний, делает актуальным поиск методов, стимулирующих не только восстановление нарушенных схем, но создание новых путей для компенсации имеющегося функционального дефицита. То есть, для когнитивной реабилитации наибольшее значение могут иметь те внутренние стратегии, которые направлены на восстановление не столько поврежденной ткани, сколько потерянной функции.

Когнитивные тренировки и нейрореабилитация

Когнитивные тренировки могут способствовать восстановлению памяти [58] за счет улучшения кодирования и поиска информации, в частности, путем вовлечения сохраненных участков мозга, отличающихся от тех, что ранее использовались для кодирования информации [56]. Например, зрительная информация может использоваться для улучшения кодирования вербальной информации или способствовать ее сохранению и извлечению [5].

Во взрослом мозге ежедневно производятся тысячи новых нейронов посредством процесса, известного как взрослый нейрогенез [9]. Наибольшее количество клеток образуется в гиппокампе — структуре, вовлеченной в процессы обучения новым навыкам при когнитивной и физической тренировке. Например, аэробные упражнения могут приводить к значительному увеличению количества производимых в гиппокампе клеток [60]. Однако около половины произведенных клеток гибнут путем апоптоза через одну-две недели после их рождения, не успев функционально интегрироваться в нейронные сети, создавая контакты с другими нейронами [2].

С другой стороны, выживание новых нейронов, генерируемых в гиппокампе, значительно усиливается в процессе интенсивного обучения [57]. Тот факт, что большинство новых клеток может быть спасено с помощью когнитивной тренировки, лег в основу концепции сочетанной когнитивной и физической тренировки для улучшения нейрогенеза в гиппокампе [15, 57]. Основываясь на результатах экспериментальных исследований у животных, предположено, что комбинация умственной и физической подготовки в самых различных вариантах (т.н., MAP тренировка — Mental and Physical), более полезна для генерации нейронов и включения их в нейронные сети и восстановления когнитивных функций, чем каждый вид тренировки в отдельности. Подавляющее большинство выживших новых клеток дифференцируются в нейроны и способны формировать синапсы и генерировать потенциалы действия, включаясь в существующую структурную и функциональную схему взрослого мозга.

В систематическом обзоре [58] выполнен критический анализ результатов исследований по реабилитации пациентов с приобретенным травматическим повреждением головного мозга с помощью методов, основанных на виртуальной реальности, компьютерной когнитивной «пере-

подготовки» и неинвазивной стимуляции мозга (НИСМ). Результаты исследований поддерживают компьютерную когнитивную тренировку как эффективный метод улучшения рабочей памяти после ЧМТ [5]. Однако исследователи сходятся во мнении, что, несмотря на определенное подтверждение поддержки памяти с помощью когнитивных тренировок и других реституционных подходов, необходимо более тщательное изучение эффективности внутренних стратегий в когнитивной реабилитации и поиск новых технологий нейрокогнитивных воздействий [51, 58].

В недавней публикации [21] дан критический анализ существующих представлений о морфологических и функциональных модификациях в головном мозге, происходящих при выполнении реабилитационных программ у пациентов с его хроническим травматическим повреждением. Результаты функциональных и структурных исследований показали, что активность головного мозга можно значительно изменить с помощью когнитивной реабилитации при любой тяжести травмы. В других исследованиях также показана роль нейропластичности в функциональном восстановлении после ЧМТ [12].

Основываясь на концепции негативной нейропластичности, выдвинутой Mahncke и соавторами для объяснения когнитивного старения [43, 44], Tomaszczuk и ее коллеги предположили, что феномен негативной нейропластичности можно экстраполировать на повреждения головного мозга при ЧМТ [63]. Негативные нейропластические изменения, опосредованные «неиспользованием», предположительно лежат в основе когнитивного спада и могут приводить к прогрессирующему ухудшению состояния при хроническом травматическом повреждении головного мозга. С другой стороны, по мнению авторов, эти механизмы негативной нейропластичности следует принимать во внимание для разработки методов реабилитации, направленных на смягчение когнитивного дефицита и улучшения отдаленных клинических результатов [63].

Статистические исследования свидетельствуют, что в мире ежегодно около 10 миллионов человек переживают ЧМТ [33], и во многих случаях становится необходимыми длительное время проводить реабилитационные мероприятия. Учитывая это, возрастает необходимость более детального понимания механизмов восстановления и компенсации, развивающихся после травматического повреждения головного мозга [34], а также актуален поиск новых подходов, эффективно улучшающих функции головного мозга после ЧМТ.

Реактивация нейропластичности и обогащение среды

Известно, что функциональная эффективность нейрореабилитационных мероприятий зависит от времени их проведения по отношению к моменту травмы. В недавнем ретроспективном исследова-

нии 58 пациентов с тяжелой ЧМТ было документировано, что 4-х месячная мультидисциплинарная реабилитация наименее результативна, если она начинается позднее 9 месяцев после травмы [42]. Одной из причин этого может быть прогрессирующее снижение потенциала нейропластичности в отдаленном посттравматическом периоде.

Опыт формирует и изменяет головной мозг на протяжении всей жизни. В основе зависящих от опыта механизмов пластичности у млекопитающих и человека лежит структурно-функциональная пластичность цепей неокортекса [17, 29]. Пластичность позволяет нейронным сетям адекватно адаптироваться к динамично изменяемой среде путем избирательного регулирования многочисленных возбуждающих и тормозных синапсов для усиления репрезентации поведенчески важных сенсорных сигналов [11].

Известно, что в раннем периоде развития головного мозга существуют «окна» повышенной пластичности — так называемые критические периоды, когда входящая информация среды критически важна для правильного развития нейронных сетей и обслуживаемых ими функций [49]. Критические периоды рано закрываются в онтогенезе при достижении определенного баланса возбуждательных и тормозных процессов [11]. Тем не менее, взрослый головной мозг сохраняет некоторый потенциал структурно-функциональную пластичности [22], что позволяет ему адаптироваться к новым условиям и обучаться в течение всей жизни. Кроме того, во взрослом мозге повышается роль нейромодуляторных систем в регулировании пластичности координацией изменений избранных наборов нейрональных синапсов [41].

Однако потенциал нейропластичности взрослого человека гораздо ниже, чем в раннем периоде развития, и он еще больше снижается в процессе старения человека и при травматических повреждениях головного мозга [49]. В связи с этим, у пожилых людей резко ограничивается способность адаптации к изменяющимся условиям среды и восстановлению структуры и динамики активности головного мозга после приобретенных повреждений различной этиологии. По той же причине, сложно ожидать высокого клинического результата для любых методов нейрореабилитации, если они применяются на фоне сниженной нейропластичности, не достаточной для зависимого от опыта усиления или создания новых связей.

Важно отметить, что даже кратковременное повышение потенциала пластичности взрослого головного мозга могло бы усилить эффективность ремоделирования нейронных сетей и облегчить восстановление обслуживаемых ими функций с использованием уже известных традиционных, комплементарных или альтернативных методов терапии. Поэтому сегодня ведется поиск наиболее эффективных путей активации структурно-функциональной пластичности головного мозга, в том числе, с целью улучшения когнитивных функций у пожилых людей и повышения эффектив-

ности нейрореабилитационных мероприятий при ЧМТ и ишемических инсультах.

Потенциал пластичности можно частично усилить с помощью обучающих технологий, включая указанные выше физические и когнитивные тренировки. Другим подходом является стратегия т.н. «обогащение среды» (environmental enrichment или ЕЕ парадигма) (цит. по [4, 70], высокий клинический потенциал которой недавно был также показан для травм головного мозга [1]. Термином «обогащение среды» обозначают условия мультимодального обучения, обогащающие среду обитания сложными сенсорными раздражителями, когнитивными задачами и моторной активностью. Как показано в многочисленных исследованиях у животных, обогащение среды оказывает на головной мозг широкий спектр воздействий, включая повышение уровня нейротрофических факторов и повышение экспрессии генов, контролирующей нейронную сигнализацию и синтез белка [52]. Обогащение среды и обучение новым навыкам увеличивает скопление отростков нейронов (нейропилль) в коре [64] и приводит к структурным изменениям в зубчатой извилине, поясной коре и мозолистом теле [6].

Предполагается, что методы обогащения среды могут успешно применяться для разрушения отмеченной выше «нисходящей спирали негативных нейропластических изменений» через расширение графика активности (повышения использования) и, тем самым, предотвращая негативное обучение [63].

Tomaszczyk J.C. и соавторы [63] предлагают, что стандарты нейрореабилитации, регламентирующие ее проведение в острый и подострый периоды после ЧМТ, полезно дополнить следующими положениями: (1) важно применение стратегии обогащения среды в любые периоды после травмы и (2) необходимо продолжать применение этих методов в хронической стадии травматического повреждения головного мозга.

Концепция негативной нейропластичности подчеркивает взаимосвязь, существующую между поведенческими нарушениями, изменением процессов сенсорного восприятия, и воздействием окружающей среды, и отсюда — важность применения обогащенной среды в нейрореабилитации [63]. Например, исправление вызванной ЧМТ потери слуха может привести к большей точности слуховых представлений и, в свою очередь, к более активному вовлечению пациента в повседневную жизнь.

Стимуляционная терапия и перспективы фрактальной стимуляции

В поиске новых технологий воздействия на головной мозг с целью улучшения когнитивных способностей человека (нейрокогнитивных технологий) сегодня доминируют два подхода. С одной стороны, это — многочисленные версии развивающих компьютерных игр и программ тренировок памяти и других ментальных функций, осно-

ванные на внутренне присущем головному мозгу свойству пластичности. Признание и популяризация того факта, что мозг сохраняет способность к развитию и постоянному изменению в течение всей жизни, явилось причиной стремительного появления многочисленных когнитивных тренажеров.

С другой стороны, предлагаются аудио и зрительные стимуляторы, основанные на феномене «увлечения мозговых волн» (“brain wave entrainment” — УМВ), хорошо известной высокой способности головного мозга воспринимать ритм внешних воздействий и синхронизировать с ним свою активность [3, 32, 59]. В инструментальной стимуляционной терапии используют постоянные и прерывистые стимулы различной природы. К ним, кроме звуковой стимуляции, методов свето- и аудиовизуальной стимуляции, относятся транскраниальная магнито- и электростимуляция (ТМС и ТЭС), механические вибрации и другие методы лечения.

ТМС и ТЭС — наиболее известные и широко изучаемые методы НИСМ [61, 67]. Применяют несколько режимов стимуляции, эффекты которых основаны на различных физиологических механизмах (см. обзоры [39, 56]), анализ которых не входит в задачи данного обзора. Недавнее исследование выявило наличие связи между изменением временных характеристик импульсной активности нейронов при НИСМ, аксональным спрутингом и поведением человека [39]. Возможность модулировать состояние головного мозга с помощью ТМС и ТЭС нередко используется для диагностики, мониторинга и лечения неврологических и психических расстройств. При травматическом повреждении головного мозга повторяющаяся ТМС (rTMS) (цит. по [47] и непрерывная стимуляция тета-всплеска (сTBS) ослабляли симптомы зрительно-пространственного пренебрежения, что было подтверждено с помощью функциональной МРТ в состоянии покоя [7].

Кроме того, имеются свидетельства того, что стимуляционная терапия может быть также полезной для оптимизации когнитивной деятельности у здоровых людей через изменение кортикальной пластичности [19].

С другой стороны, способность головного мозга синхронизировать свою активность с навязываемым ритмом внешнего стимула (феномен УМВ) также изучается с целью стимуляционной терапии некоторых патологических расстройств [32, 59]. Низкоинтенсивная световая стимуляция в определенных условиях может изменять корковую активность и улучшать эпизодическую память у молодых и у пожилых взрослых [65]. Необходимо отметить, однако, что в программах стимуляционной терапии используется жесткий, регулярный ритм звуковых или световых сигналов (детерминированные колебания), который может локально улучшить электрическую активность в выбранном диапазоне ЭЭГ, но не способен восстановить сложную фрактальную динамику активно-

сти мозга, свойственную здоровому человеку. Безопасность таких методик не изучена.

Для улучшения когнитивных функций, релаксации или медитации предлагаются детерминированные колебания параметров сигнала с выбранной частотой в диапазоне альфа, бета, гамма или тета ритма, или бинауральная звуковая стимуляция (бинауральные биения с иллюзорной частотой). Действительно, имеются некоторые физиологические основания полагать, что эти методы могут быть полезны для восстановления когнитивных функций, например, показано, что альфа-синхронизация связана с креативным (дивергентным) типом мышления [20], а бинауральные ритмы оказывают некоторое влияние на когнитивные функции и настроение [40]. Однако в последние годы появились исследования, доказывающие неоднозначность не только силы, но и знака эффектов (улучшение или ухудшение), оказываемых, в частности, бинауральными ритмами на когнитивные функции субъектов с исходно различным уровнем интеллекта и типом мышления (дивергентным и конвергентным) [53]. Это свидетельствует, что бинауральные ритмы и, возможно, другие формы сенсорной стимуляции, основанные на феномене УМВ, требуют дополнительного изучения и фундаментального обоснования показаний и противопоказаний их применения в нейрореабилитации.

С другой стороны, достижения нейронауки свидетельствуют, что ритм здоровых функций организма, включая корковую активность, имеет высоко-коррелированную детерминированно-хаотическую (фрактальную) динамику. Фрактальная сложность динамики нормальных физиологических процессов сегодня хорошо описана для нейрональной активности [38], ритмов дыхания [50] и сердцебиений [23], шаговых интервалов [26] и других биологических ритмов.

В то же время, старение человека, воздействие стрессовых факторов и болезни приводят к потере дальних корреляций, сложности флуктуаций и возникновению полностью некоррелированной стохастической динамики (приближенной к белому шуму) или детерминированному процессу (гармонические или квазигармонические флуктуации) [45]. Нарушение сложности физиологических систем при старении человека ассоциируется с нарушением их функциональности, что говорит о целесообразности терапии, направленной на восстановление оптимальной физиологической сложности. Доказана фрактальная динамика активности здорового головного мозга и нарушение флуктуаций ритмов ЭЭГ при болезни Альцгеймера [16] и других неврологических расстройствах.

Поэтому, применение стимуляции, в которой колебания параметров воздействия имеют детерминированную или, наоборот, полностью случайную, стохастическую динамику, не способно восстановить фрактальную динамику биоритмов, свойственную здоровому организму, а в некоторых случаях можно говорить о риске развития негативных эффектов. Упрощение пространственной и временной структуры сигналов среды

может оказывать усугубляющее влияние на уже имеющиеся нарушения структуры и активности головного мозга. Это особенно актуально для пожилых лиц, страдающих от нарушений зрения и слуха, которые сужают разнообразие сенсорных переживаний и ограничивают восприятие мира. Аналогичные проблемы, связанные с обсуждаемой выше негативной нейропластичностью, характерны и для ЧМТ.

В нескольких исследованиях показана принципиальная возможность фрактальной синхронизации ритмов: фрактального увлечения ритма физиологической активности внешним сигналом. Продemonстрировано, что динамику ходьбы можно изменять путем синхронизации шагов с нелинейным ритмом внешних сигналов [31, 54]. В частности, интерактивная ритмическая аудио стимуляция восстанавливает нормальную динамику движения при болезни Паркинсона [31]. Однако до настоящего времени не изучались терапевтические эффекты нелинейной стимуляционной терапии.

В 2013 году нами была высказана гипотеза о перспективности применения технологий нелинейных воздействий на зрительную систему и головной мозг человека в терапии неврологических расстройств для восстановления сложности структуры и активности нейронных сетей через активацию нейропластичности [68]. Согласно теории фрактальной стимуляции [69], экспозиция человека к фрактальной световой среде, обладающей свойствами временной и масштабной инвариантности, необходима для нормального развития, поддержания здоровья и физиологически нормального старения ЦНС. Стимуляция сложноструктурированными оптическими сигналами или стимулами другой модальности может способствовать более эффективному восстановлению активности головного мозга и когнитивных функций в различных ситуациях у здоровых людей и лиц, страдающих неврологическими и психиатрическими расстройствами [70].

Мы полагаем, что при травматических повреждениях головного мозга фрактальная стимуляция сложноструктурированными оптическими и звуковыми сигналами может активировать структурно-функциональную пластичность, и способствовать улучшению когнитивных функций. Влияние фрактальной стимуляции на когнитивные функции будет опосредоваться феноменом УМВ, то есть, синхронизацией, увлечением ритма корковой активности сложноструктурированным сигналом, стимулирующим головной мозг. Поскольку у взрослого человека при старении, ЧМТ и нейродегенеративных заболеваниях потенциал нейропластичности резко снижен по сравнению с молодыми взрослыми и, тем более, с ранним периодом развития, эффективность существующих технологий когнитивного обучения мозга, полагающихся на это свойство нервной ткани, физиологически объективно ограничена.

Поэтому, использование новых подходов к нейрореабилитации, повышающих потенциал нейропластичности, теоретически позволит также уси-

литель терапевтический и обучающий эффект других известных методов тренировок и лечения головного мозга. Период достигнутого с помощью фрактальной стимуляции (даже кратковременно) повышения нейрональной пластичности может являться тем терапевтическим окном, во время которого следует ожидать повышение эффективности также других нейрореабилитационных мероприятий.

Заключение

Когнитивное снижение наблюдается при нормальном физиологическом старении и развивается при связанной с возрастом нейродегенеративной патологии и травматическом повреждении головного мозга. Среди немедикаментозных методов активации когнитивных функций при старении и ЧМТ наибольшее внимание сегодня привлекает когнитивная реабилитация, основанная на структурно-функциональной пластичности головного мозга, и многочисленные методы стимуляционной терапии, включая ТМС и ТЭС и низкоинтенсивную звуковую и аудиовизуальную стимуляцию, основанную на УМВ.

Когнитивное обучение, направленное на развитие отдельных функций памяти, и комбинированные ментальные и физические тренировки, несмотря на доказанный положительный результат, пока не признаются достаточно эффективными в нейрореабилитации и помогают ограниченному кругу пациентов. Это может быть связано с низким потенциалом нейропластичности у престарелых и лиц, перенесших ЧМТ, ограничивающим

способность адаптации к новым условиям среды и восстановлению структуры и активности головного мозга. Одним из методов реактивации нейропластичности является стратегия обогащения среды, которую рекомендуется применять на всех стадиях ЧМТ, включая хроническую стадию травматического повреждения головного мозга.

В программах стимуляционной терапии, как правило, используется регулярный ритм звуковых или световых сигналов на выбранной частоте, который может локально улучшить электрическую активность в выбранном диапазоне ЭЭГ, но не способен восстановить сложную фрактальную динамику активности мозга, свойственную здоровому человеку. Старение человека, воздействие травмирующих факторов и болезни приводят к потере фрактальной динамики физиологических функций и возникновению стохастической динамики или детерминированных флуктуаций, и поэтому применение режимов стимуляции, характерных для патологии, является недостаточно результативным.

Высказана гипотеза о перспективности применения технологий нелинейных воздействий на зрительную систему и головной мозг человека в терапии неврологических расстройств и у лиц с ЧМТ для восстановления активности нейронных сетей и связанных с ними когнитивных функций через активацию структурно-функциональной пластичности. Использование новых подходов к нейрореабилитации, повышающих потенциал нейропластичности, теоретически позволит также усилить терапевтический и обучающий эффект других методов лечения и обучения головного мозга.

Литература

1. Alwis D.S., Rajan R. *Environmental enrichment and the sensory brain: the role of enrichment in remediating brain injury* // *Front. Syst. Neurosci.* — 2014. — Vol. 8. — P. 156.
2. Anderson ML, Sisti HM, Curlik DM, Shors TJ. *Associative learning increases adult neurogenesis during a critical period* // *Eur. J. Neurosci.* — 2011. — Vol. 33, № 1. — P. 175–181.
3. Barlow J.S. *Rhythmic activity induced by photic stimulation in relation to intrinsic activity of the brain in man* // *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* — 1960. — Vol. 12. — P. 317–326.
4. Baroncelli L., Bonaccorsi J., Milanese M. et al. *Enriched experience and recovery from amblyopia in adult rats: impact of motor, social and sensory components* // *Neuropharmacol.* — 2012. — Vol. 62. — P. 2388–2397.
5. Björkdahl A., Akerlund E., Svensson S., Esbjörnsson E. *A randomized study of computerized working memory training and effects on functioning in everyday life for patients with brain injury* // *Brain Inj.* — 2013. — Vol. 27. — P. 1658–1665.
6. Blumenfeld-Katzir T., Pasternak O., Dagan M., Assaf Y. *Diffusion MRI of structural brain plasticity induced by a learning and memory task* // *PLoS One.* — 2011. — Vol. 6, № 6. — P. e20678.
7. Bonni S., Mastropasqua C., Bozzali M., Caltagirone C., Koch G. *Theta burst stimulation improves visuospatial attention in a patient with traumatic brain injury* // *Neurological Sciences.* — 2013. — Vol. 34, № 11. — P. 2053–2056.
8. Burzynska A.Z., Preuschhof C., Backman L. et al. *Age-related differences in white matter microstructure: region-specific patterns of diffusivity* // *NeuroImage.* — 2010. — Vol. 49, № 3. — P. 2104–2112.
9. Cameron H.A., McKay R.D. *Adult neurogenesis produces a large pool of new granule cells in the dentate gyrus* // *J. Comp. Neurol.* — 2001. — Vol. 435, № 4. — P. 406–417.
10. Cappa S.F., Benke T., Clarke S. et al. *EFNS guidelines on cognitive rehabilitation: report of an EFNS task force* // *Eur. J. Neurol.* — 2003. — Vol. 10. — P. 11–23.
11. Carcea I., Froemke R.C. *Cortical Plasticity, Excitatory-Inhibitory Balance, and Sensory Perception* // *Prog. Brain Res.* — 2013. — Vol. 207. — P. 65–90.
12. Castellanos N.P., Paúl N., Ordóñez V.E. et al. *Reorganization of functional connectivity as a correlate of cognitive recovery in acquired brain injury* // *Brain.* — 2010. — Vol. 133. — P. 2365–2381.

13. Cicerone K.D., Dahlberg C., Malec J.F. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 1998 through 2002 // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2005. — Vol. 86, №8. — P. 1681-1892.
14. Cicerone K.D., Langenbahn D.M., Braden C. et al. Evidence-based cognitive rehabilitation: updated review of the literature from 2003 through 2008 // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2011. — Vol. 92, №4. — P. 519-530.
15. Curlik D.M. 2nd, Shors T.J. Training your brain: Do mental and physical (MAP) training enhance cognition through the process of neurogenesis in the hippocampus? // *Neuropharmacology*. — 2013. — Vol. 64, №1. — P. 506-514.
16. Dauwels J., Srinivasan K., Reddy M.R. et al. Slowing and Loss of Complexity in Alzheimer's EEG: Two Sides of the Same Coin? // *Int. J. Alzheim. Dis.* — 2011. — Vol. 2011, Art ID 539621, 10 pages.
17. de Villers-Sidani E., Merzenich M.M. Lifelong plasticity in the rat auditory cortex: basic mechanisms and role of sensory experience // *Prog. Brain Res.* — 2011. — Vol. 191. — P. 119-131.
18. Dumitriu D., Hao J., Hara Y. et al. Selective changes in thin spine density and morphology in monkey prefrontal cortex correlate with aging-related cognitive impairment // *J. Neurosci.* — 2010. — Vol. 30, №22. — P. 7507-7515.
19. Ferreri F., Rossini P.M. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex // *Rev. Neurosci.* — 2013. — Vol. 24, №4. — P. 431-442.
20. Fink A., Grabner R.H., Benedek M., Neubauer A.C. Divergent thinking training is related to frontal electroencephalogram alpha synchronization // *Eur. J. Neurosci.* — 2006. — Vol. 23. — P. 2241-2246.
21. Galetto V., Sacco K. Neuroplastic Changes Induced by Cognitive Rehabilitation in Traumatic Brain Injury: A Review // *Neurorehabil. Neural. Repair.* — 2017. — Vol. 31, №9. — P. 800-813.
22. Gilbert C.D., Li W. Adult visual cortical plasticity // *Neuron*. — 2012. — Vol. 75, №2. — p. 250-264. doi: 10.1016/j.neuron.2012.06.030.
23. Goldberger A.L., Amaral L.A.N., Hausdorff L.M. et al. Fractal dynamics in physiology: Alterations with disease and aging // *Proc. Nat. Acad. Sci. USA*. — 2002. — Vol. 99. — P. 2466-2472.
24. Goldstein F.C., Levin H.S. Cognitive outcome after mild and moderate traumatic brain injury in older adults // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2001. — Vol. 23. — P. 739-753.
25. Hall R.C., Hall R.C., Chapman M.J. Definition, diagnosis, and forensic implications of postconcussional syndrome // *Psychosomatics*. — 2005. — Vol. 46. — P. 195-202.
26. Hausdorff J.M., Peng C.K., Ladin Z. et al. Is walking a random walk? Evidence for long-range correlations in stride interval of human gait. *J. Appl. Physiol.* 1995; 78: 349.
27. Hebb D.O. *The organization of behavior*. New York: Wiley, 1949.
28. Hedman A.M., van Haren N.E., Schnack H.G., Kahn R.S., Hulshoff Pol H.E. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies // *Hum. Brain Mapp.* — 2012. — Vol. 33, №8. — P. 1987-2002.
29. Hensch T.K. Critical period plasticity in local cortical circuits // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2005. — Vol. 6. — P. 877-888.
30. Himanen L., Portin R., Isoniemi H., Helenius H., Kurki T., Tenovuo O. Longitudinal cognitive changes in traumatic brain injury: a 30-year follow-up study // *Neurology*. — 2006. — Vol. 66, №2. — P. 187-192.
31. Hove M.J., Suzuki K., Uchitomi H. et al. Interactive Rhythmic Auditory Stimulation Reinstates Natural 1/f Timing in Gait of Parkinson's. Patients // *PLoS One*. — 2012. — Vol. 7, N3. — P. e32600.
32. Huang T.L., Charyton C. A comprehensive review of the psychological effects of brainwave entrainment // *Altern. Ther. Health Med.* — 2008. — Vol. 14, №5. — P. 38-50.
33. Hyder A.A., Wunderlich C.A., Puvanachandra P., Gururaj G., Kobusingye O.C. The impact of traumatic brain injuries: a global perspective // *NeuroRehabilitation*. — 2007. — Vol. 22, №5. — P. 341-353.
34. Hylin M.J., Kerr A.L., Holden R. Understanding the Mechanisms of Recovery and/or Compensation following Injury // *Neural Plast.* — 2017. — Vol. 2017:7125057.
35. Jin K., Simpkins J.W., Ji X., Leis M., Stambler I. The Critical Need to Promote Research of Aging and Aging-related Diseases to Improve Health and Longevity of the Elderly Population // *Aging and Disease*. — 2015. — Vol. 6, №1. — P. 1-5.
36. Kennedy B.K., Berger S.L., Brunet A. et al. Geroscience: linking aging to chronic disease // *Cell*. — 2014 — Vol. 159, №4. — P. 709-713.
37. Kimberley T.J., Samargia S., Moore L.G., Shakakya J.K., Lang C.E. Comparison of amounts and types of practice during rehabilitation for traumatic brain injury and stroke // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2010, — Vol. 47. — P. 851-862.
38. Kitzbichler M.G., Smith M.L., Christensen S.R., Bullmore E. Broadband Criticality of Human Brain Network Synchronization // *PLoS Comput. Biol.* — 2009. — Vol. 5, №3. — P. e1000314.
39. Krawinkel L.A., Engel A.K., Hummel F.C. Modulating pathological oscillations by rhythmic non-invasive brain stimulation — a therapeutic concept? // *Front. Syst. Neurosci.* — 2015. — Vol. 9; Art 33.
40. Lane J.D., Kasian S.J., Owens J.E., Marsh G.R. Binaural auditory beats affect vigilance performance and mood // *Physiol. Behav.* — 1998. — Vol. 63. — P. 249-252.
41. Lee S.H., Dan Y. Neuromodulation of brain states // *Neuron*. — 2012; 76:209-222.
42. León-Carrión J., MacHuca-Murga F., Solís-Marcos I., León-Domínguez U., Domínguez-Morales M.D.R. The sooner patients begin neurorehabilitation, the better their functional outcome // *Brain Inj.* — 2013. — Vol. 27, №10. — P. 1119-1123.
43. Mahncke H.W., Bronstone A., Merzenich M.M. Brain plasticity and functional losses in the aged: scientific bases for a novel intervention // *Prog. Brain Res.* — 2006. — Vol. 157. — P. 81-109.

44. Mahncke H.W., Connor B.B., Appelman J. et al. Memory enhancement in healthy older adults using a brain plasticity-based training program: a randomized, controlled study // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2006. — Vol. 103, № 33. — P. 12523–12528.
45. Manor B., Lipsitz L.A. Physiologic complexity and aging: implications for physical function and rehabilitation // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 45. — P. 287–293.
46. Morrison J.H., Baxter M.G. The ageing cortical synapse: hallmarks and implications for cognitive decline // *Nat. Rev. Neurosci.* — 2012. — Vol. 13, № 4. — P. 240–250.
47. Muldoon S.F., Pasqualetti F., Gu S. et al. Stimulation-Based Control of Dynamic Brain Networks // *PLoS Comput. Biol.* — 2016. — Vol. 12, № 9: e1005076.
48. Pannese E. Morphological changes in nerve cells during normal aging // *Brain Struct. Funct.* — 2011. — Vol. 216, № 2. — P. 85–89.
49. Pascual-Leone A., Freitas C., Oberman L. et al. Characterizing brain cortical plasticity and network dynamics across the age-span in health and disease with TMS-EEG and TMS-fMRI // *Brain Topogr.* — 2011. — Vol. 24. — P. 302–315.
50. Peng C.K., Mietus J.E., Liu, Y. et al. Quantifying fractal dynamics of human respiration: age and gender effects // *Ann. Biomed. Eng.* — 2002. — Vol. 30. — P. 683–692.
51. Perna R., Perkey H. Internal memory rehabilitation strategies in the context of post-acute brain injury: A pilot study // *Int. J. Neurorehabilitation.* — 2016. — Vol. 3:199.
52. Rampon C., Jiang C.H., Dong H. et al. Effects of environmental enrichment on gene expression in the brain // *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* — 2000. — Vol. 97, № 23. — P. 12880–12884.
53. Reedijk S.A., Bolders A., Hommel B. The impact of binaural beats on creativity // *Front. Hum. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. Article 786.
54. Rhea C.K., Kiefer A.W., Wittstein M.W. et al. Fractal gait patterns are retained after entrainment to a fractal stimulus // *PLoS One.* — 2014. — Vol. 9, № 9: e106755.
55. Salthouse T.A. Selective review of cognitive aging // *J. Int. Neuropsychol. Soc.* — 2010. — Vol. 16, № 5. — P. 754–760.
56. Serruya M.D., Kahana M.J. Techniques and devices to restore cognition // *Behav. Brain Res.* — 2008. — Vol. 192, № 2. — P. 149–65.
57. Shors T.J., Olson R.L., Bates M.E., Selby E.A., Alderman B.L. Mental and Physical (MAP) Training: A neurogenesis-inspired intervention that enhances health in humans // *Neurobiol. Learn. Mem.* — 2014. — Vol. 11. — P. 3–9.
58. Spreij L.A., Visser-Meily J.M., van Heugten C.M., Nijboer T.C. Novel insights into the rehabilitation of memory post acquired brain injury: a systematic review // *Front. Hum. Neurosci.* 2014. — Vol. 8. — P. 993.
59. Srinivasan R., Bibi F.A., Nunez P.L. Steady-state visual evoked potentials: distributed local sources and wave-like dynamics are sensitive to flicker frequency // *Brain Topogr.* — 2006. — Vol. 18, № 3. — P. 167–187.
60. Steiner B., Zurborg S., Hörster H., Fabel K., Kempermann G. Differential 24h responsiveness of Prox1-expressing precursor cells in adult hippocampal neurogenesis to physical activity, environmental enrichment, and kainic acid-induced seizures // *Neuroscience.* — 2008. — Vol. 154, № 2. — P. 521–529.
61. Thut G., Veniero D., Romei V. et al. Rhythmic TMS causes local entrainment of natural oscillatory signatures // *Curr. Biol.* — 2011. — Vol. 21. — P. 1176–1185.
62. Till C., Colella B., Verwegen J., Green R.E. Postrecovery cognitive decline in adults with traumatic brain injury // *Arch. Phys. Med. Rehabil.* — 2008. — Vol. 89, № 12. — S25–34.
63. Tomaszczyk J.C., Green N.L., Frasca D., Colella B., Turner G.R., Christensen B.K., Green R.E.A. Negative neuroplasticity in chronic traumatic brain injury and implications for neurorehabilitation // *Neuropsychol. Rev.* — 2014. — Vol. 24, № 4. — P. 409–427.
64. Wallace C.S., Withers G.S., Farnand A., Lobingier B.T., McCleery E.J. Evidence that angiogenesis lags behind neuron and astrocyte growth in experience-dependent plasticity // *Dev. Psychobiol.* — 2011. — Vol. 53, № 5. — P. 435–442.
65. Williams J., Ramaswamy D., Oulhaj A. 10 Hz flicker improves recognition memory in older people // *BMC Neurosci.* — 2006. — Vol. 7, № 5. — P. 21.
66. World Population Ageing 2015. United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division (2015). (ST/ESA/SER.A/390).
67. Zaehle T., Rach S., Herrmann C.S. Transcranial alternating current stimulation enhances individual alpha activity in human EEG // *PLoS One.* — 2010. — Vol. 5: e13766.
68. Zueva M.V. Dynamic fractal flickering as a tool in research of non-linear dynamics of the evoked activity of a visual system and the possible basis for new diagnostics and treatment of neurodegenerative diseases of the retina and brain // *World Appl. Sci. J.* — 2013. — Vol. 427. — P. 462–468.
69. Zueva M.V. Fractality of sensations and the brain health: the theory linking neurodegenerative disorder with distortion of spatial and temporal scale-invariance and fractal complexity of the visible world // *Front. Aging Neurosci.* — 2015. — Vol. 7:135. Zueva M.V. Nonlinear stimulation technologies to enhance the efficiency of the therapy of brain disorders and efficacy of cognitive training // *Int. J. Adv. Res.* — 2017. — Vol. 5, № 8. — P. 250–269.

Сведения об авторе

Зуева Марина Владимировна — доктор биологических наук, профессор, начальник отдела клинической физиологии зрения им. С.В. Кравкова, ФГБУ «Московский НИИ глазных болезней им. Гельмгольца» Минздрава России. E-mail: visionlab@yandex.ru

Социально-психологические факторы риска развития посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы

Васильева А.В.¹, Караваева Т.А.¹, Лукошкина Е.П.², Карпов А.О.³

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² ООО Многопрофильная клиника «Кадуцей»,

³ ГБУЗ Клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический), Санкт-Петербург

Резюме. В статье описываются результаты проведенного исследования факторов риска развития ПТСР на примере пациентов с онкологическими заболеваниями прямой кишки. Представлены результаты сравнительного анализа социальных характеристик и особенностей развития среди пациентов с ПТСР и устойчивых к стрессу. Обнаружено, что в подгруппе пациентов с ПТСР предшествующие травматические события, связанные с физическим насилием, опытом развода, а также участия в ДТП встречались достоверно чаще. В результате проведения регрессионного анализа было выявлено, что на уровень выраженности ПТСР влияет совокупность следующих факторов: шкала «Конструктивное внешнее Я-отграничение» методики «Я структурный тест Аммона», общее значение показателя дисфункциональной вины методики «Модифицированная шкала вины», шкала «Риск» методики «Тест Жестокости». Были выделены факторы риска развития ПТСР: сложности в установлении границ с окружающими, наличие дисфункциональной вины, тенденция к избеганию ошибок в противовес принятию риска, недостаточно сформированная личностная идентичность.

Ключевые слова: рак прямой кишки, колостома, социально — психологические факторы риска посттравматического стрессового расстройства, ПТСР, регрессионный анализ.

Socio-psychological risk factors for the development of posttraumatic stress disorder in patients with rectum cancer, who undergone colostomia

Vasileva A.V.¹, Karavaeva T.A.¹, Lukoshkina E.P.², Karpov A.O.³

¹ V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, Saint-Petersburg

² LLC Multidisciplinary clinic «Caduceus»

³ Cancer Scientific Practical Center, Saint-Petersburg

Summary. The article describes the results of a study of risk factors for the development of PTSD in patients with rectum cancer, who underwent colostomia. The results of a comparative analysis of social characteristics and developmental peculiarities among patients with PTSD and stress-resistant patients are presented. It was found that in the group of patients with PTSD previous traumatic events related to physical violence, the experience of divorce, and participation in road accidents were more frequent. As a result of the regression analysis, it was revealed that the following factors affect the level of PTSD severity: the «Constructive external I-delineation» scale of the «I-structural test of Ammon», the value of the dysfunctional fault indicator of the «SGSS», the «Risk» scale of «The Hardness Lifestyle Test». Risk factors for the development of PTSD were identified: difficulties in establishing boundaries with others, the presence of dysfunctional guilt, the tendency to avoid mistakes instead of accepting risk, an insufficiently formed personal identity.

Key words: rectal cancer, colostomy, socio — psychological risk factors for posttraumatic stress disorder, PTSD, regression analysis.

В последнее время отмечается рост интереса к оценке психологического состояния у онкологических больных, формированию у них пограничных психических расстройств, в том числе и посттравматического стрессового расстройства (ПТСР). Появилось много работ, указывающих, что онкологический диагноз является мощным стрессогенным фактором, приводящим к срыву адаптационных механизмов, истощению психо-

логических ресурсов психического и физического здоровья пациента [1, 5, 7, 13, 14, 15]. Зарубежные исследователи указывают на значимость преморбидных характеристик, наличие психотравмирующих ситуаций в анамнезе, отсутствие социальной поддержки, отягощенность наследственности психической патологией для развития коморбидного ПТСР при онкологических заболеваниях [11, 12, 15]. Однако, на сегодняшний момент в отече-

ственной литературе существует достаточно мало работ, посвященных этой теме [2, 4].

В ряде случаев пациенты скорее эго-синтонно (индивидуально приемлемо) относятся к развивающимся на фоне злокачественного процесса или в качестве индивидуально-психологической реакции на заболевание тревожно-депрессивным состоянием, вследствие чего не обращаются за специализированной помощью. Однако симптомы ПТСР, проявляющиеся в чувстве беспомощности, растерянности, вторгающихся пугающих образов, навязчивых переживаниях о прогрессировании заболевания могут в значительной степени влиять на совладание с онкозаболеванием. В частности, выбор пассивных копинг-стратегий может определять выбор стратегий избегания, отказных реакций, связанных с лечением онкозаболевания, а также в использовании алкоголя и бесконтрольном употреблении транквилизаторов с целью самомедикации [6].

Следует учитывать, что коморбидное психическое расстройство, в особенности ПТСР, проявляясь не только эмоциональными нарушениями, но и запуская каскад реакций гипоталамо-гипофизарной надпочечниковой оси, может в значительной степени влиять на течение основного заболевания и общее состояние здоровья пациента. Таким образом, важной задачей в комплексном лечении пациентов со злокачественными заболеваниями становится своевременное выявление и терапия, включающая психофармакотерапию и психосоциальные интервенции коморбидного ПТСР (психоонкология книжка, ссылка).

В связи с вышесказанным особое значение приобретает выделение набора индивидуальных клиничко-психологических характеристик, указывающих в своей совокупности, что пациент со злокачественным новообразованием находится в группе риска развития ПТСР, этому и было посвящено наше исследование. В качестве группы для изучения были отобраны пациенты с широко распространенной локализацией онкологического заболевания — рака, после хирургического лечения и формирования колостомы. Одним из предполагаемых факторов, способных усугублять психологический дистресс в исследуемой группе больных, являлся калечащий характер операции — колостомии — которой подверглись все пациенты в выборке. Данное вмешательство приводит не только к изменению внешнего облика, но и несет за собой существенные ограничения в жизнедеятельности больных, снижает качество жизни что может усугублять последствия травмы.

На момент включения в исследования все пациенты находились в состоянии компенсации. В целях адекватного измерения признаков посттравматического стресса была установлена временная граница — не менее трех месяцев после проведения операции.

Критерии включения пациентов:

1. Подписание информированного согласия.

2. Дееспособные мужчины и женщины в возрасте 18-65 лет, свободно владеющие русским языком
3. Наличие онкологического заболевания прямой кишки
4. Пациенты, получившие в течении последних 3 месяцев хирургическое лечение с формированием колостомы по поводу рака прямой кишки
5. Суммарный балл по скрининговому опроснику ПТСР >6 Стабильное соматическое состояние

Критерии не включения пациентов:

1. Возраст менее 18 лет и более 65 лет
2. Наличие умеренных и выраженных когнитивных расстройств
3. Прогрессирование онкологического заболевания
4. Тяжелое нестабильное соматическое состояние
5. Отсутствие информированного согласия.

Исследование проводилось в два этапа. На первом этапе проводился скрининг пациентов с помощью скринингового опросника ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002) с помощью которого методом сплошной выборки было скринировано 174 пациента с раком прямой кишки, получивших хирургическое лечение с формированием колостомы. В дальнейшем на основании результатов скрининга и экспертного клинического интервью для верификации диагноза ПТСР была сформирована группа для подробного исследования, в которую был включено 19 пациентов, завершивших лечение по поводу диагноза «рак прямой кишки», без отдаленных метастазов с формированием колостомы. Возраст обследуемых составил от 37 до 62 лет (средний возраст — $49,5 \pm 6,2$ г.). Пациенты, продемонстрировавшие признаки конструктивного совладания с онкозаболеванием были отобраны в группу сравнения, в которую вошли 22 человека.

Основной целью нашего исследования являлось изучение индивидуальных клиничко-психологических характеристик, влияющих на риск развития ПТСР у онкологических пациентов. Для этого на втором этапе исследования использовался клинический (клиничко-anamnestический, клиничко-психопатологический, клиничко-патогенетический) метод. С его помощью было возможно определить тяжесть клинических проявлений, течение заболевания, основную психопатологическую симптоматику, уточнить основные кластеры типичных для ПТСР симптомов. Следующей задачей стало выявить анамнестические психо-социальные особенности пациентов. Было разработано авторское структурированное анамнестическое интервью для оценки клинических, социально-демографических и психосоциальных характеристик больных.

Также использовался экспериментально-психологический метод, который включал в себя комплекс методик: 1. Шкала тяжести психосоциальных стрессов для взрослых (Каплан Г.И., Сэдок

Б.Дж., 1994) 2. Модифицированная шкала вины (SGSS, Marshall D. et al., 1994) 3. Тест жизнестойкости Д.А. Леонтьева (Д.А. Леонтьев, Е.И. Рассказова, 2006). 4. Я-структурный тест Аммона (Г. Аммон 1976, адаптация Ю. Я. Тупицин, В. В. Бочаров, Т. В. Алхазова, Е. В. Бродская, 1998). 5. Методика для определения типов отношения к болезни «ТОБОЛ» (Вассерман Л. И. и соавт., 2005, 2014) 6. Методика «Опыт близких отношений» (К. Бреннан и К. Фрейли, 2000; адап. Т.В. Казанцева, 2008).

Математико-статистическая обработка полученных в ходе исследования данных проводилась с помощью стандартных методов математической статистики, включенных в статистический пакет SPSS 24.0 и Excel 2007. Результаты клинико-психологического интервью в группах пациентов сопоставлялись и оценивались с помощью анализа таблиц сопряженности и критерия χ^2 -Пирсона. Оценка различий между выборками по средним значениям психодиагностических методик проводилась при помощи критерия U-Манна-Уитни. Для исследования влияния независимых переменных (за которые были приняты результаты психодиагностического исследования) на зависимую (выраженность симптомов ПТСР), а также для оценки степени значимости для предсказания зависимой переменной, был проведен множественный регрессионный анализ.

Были проанализированы социальные характеристики пациентов и их соотношение в обеих группах. Данные уровня образования показали, что, не смотря на более высокий уровень образования группы пациентов с признаками ПТСР, статистически значимо эти группы не различаются. В то же время исследования, посвященные ПТСР при других онкологических заболеваниях с калечащими операциями показали, что пациенты с конструктивным совладанием с болезнью характеризовались значимо более высоким уровнем образования, что может быть связано с выбором наиболее эффективных копинг стратегий, реализуемых человеком для преодоления травматических событий [9,11].

Статистически значимых различий по показателям семейного положения между группами также не было выявлено: большинство пациентов обеих групп не имели партнера (14,6% одинокие; 26,8 % в разводе, 24,3% вдовство), у большинства пациентов нет детей (80,9%). Подавляющее большинство (58,5%) пациентов, принявших участие в исследовании, отрицают наличие конфликтов в своей семье. При этом в литературе встречается упоминание о взаимосвязи семейного положения и наличия социальной поддержки с уровнем выраженности ПТСР [16]. Количественное и процентное распределение числа пациентов с признаками ПТСР и устойчивых к стрессу в связи с социальными характеристиками представлены в табл. 1.

Анализ анамнестических данных пациентов, полученных в ходе авторского полуструктурированного интервью показал, что, несмотря на то, что большее количество пациентов с признаками

ПТСР воспитывались в неполных семьях, статистически значимо эти группы не различаются. При этом пациенты с признаками ПТСР достоверно чаще переживали физическое насилие в семье, как в отношениях между родителями, так и по отношению к пациенту в детском возрасте. В группе пациентов с клиническими признаками ПТСР не было ни одного случая развода родителей, и имеются значимые различия с группой пациентов, устойчивых к стрессу. Данные противоречивые результаты можно объяснить тем фактом, что наличие длительно существующих выраженных внутрисемейных конфликтов может выступать в качестве кумулятивной травмы, снижающей чувство базовой безопасности и ограничивающей вследствие недостаточного количества позитивных интроектов адаптационность личности. При этом ситуация развода в нуклеарной семье может обладать меньшей патогенностью при наличии надежных отношений.

Количественное и процентное распределение числа пациентов с признаками ПТСР и устойчивых к стрессу в связи с особенностями развития представлены в табл. 2.

В литературе, посвященной факторам риска развития ПТСР, предшествующие жизненные стрессовые события рассматриваются как значимый фактор риска для уязвимости к манифестации ПТСР. К примеру, анализ результатов исследования на пациентах с онкологическими заболеваниями молочной железы показал, что пациенты с высокой интенсивностью посттравматических стрессовых реакций переживали больше жизненных стрессов до заболевания, а влияние пережитых травматических ситуаций на собственную жизнь они оценивают, как более значимое [10]. Таким образом, в качестве одной из задач исследования было изучение характеристик стрессовых и травматических событий пациентов обеих групп и их сравнительный анализ.

При сравнении обеих групп по наличию стрессовых событий, связанных с семейными отношениями, было обнаружено, что пациенты с ПТСР достоверно чаще переживали развод. Количественное и процентное распределение числа пациентов с признаками ПТСР и устойчивых к стрессу в связи с наличием стрессовых событий представлены в табл. 3.

При изучении типа (содержания) травматического события в исследуемых группах было обнаружено, что некоторые травматические события выявлялись статистически достоверно чаще. Так, пациенты с признаками ПТСР достоверно чаще переживали физическое насилие (в данном случае подразумеваются ситуации, представляющие реальную угрозу для жизни). Среди пациентов, страдающих ПТСР, также выявлено больше случаев транспортных катастроф в сравнении с респондентами подгруппы риска.

Изучение психических травм, связанных со смертью эмоционально значимых людей среди пациентов из двух групп не выявило статистически значимых различий. Обе выборки характеризуются

Таблица 1							
Характеристика		Пациенты без ПТСР		Пациенты с ПТСР		Всего	
		N	%	N	%	N	%
Образование	Среднее	8	36,4	2	10,5	10	24,4
	Среднее профессиональное	2	9,1	3	15,8	5	12,2
	Незаконченное высшее	1	4,5	0	0	1	2,4
	Высшее	11	50	14	73,7	25	61,0
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=4,967; p=0,174$							
Семейное положение (n=42)	Одинок	3	13,6	3	18,8	6	14,6
	В гражданском браке	3	13,6	2	12,5	5	12,1
	В браке	6	27,3	3	18,8	9	21,9
	В разводе	6	27,3	5	31,2	11	26,8
	Вдова/вдовец	4	18,2	6	37,2	10	24,3
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=5,890; p=0,207$							
Дети	Есть	5	22,7	3	15,5	8	19,1
	Нет	17	77,3	16	84,5	33	80,9
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=0,186; p=0,980$							
Наличие конфликтов своей семье	Нет	13	59,0	11	57,8	24	58,5
	Редко	2	9,5	2	10,5	4	9,7
	Иногда	5	22,0	3	15,7	8	19,5
	Часто	2	9,5	3	15,7	5	12,3
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=2,368; p=0,500$							

ются наличием достаточно большого количества утрат близких людей, среди них: родителей, супруга, детей.

При сравнении обеих групп по наличию стрессовых событий, связанных с семейными отношениями, было обнаружено, что пациенты с ПТСР достоверно чаще переживали развод. При этом пациенты без признаков ПТСР отмечают у себя наличие травм, связанных с постоянными семейными конфликтами, которые не встречаются в группе пациентов с ПТСР. Количественное и процентное распределение числа пациентов с признаками ПТСР и устойчивых к стрессу в связи с наличием стрессовых событий представлены в табл. 3.

Изучение показателей жизнестойкости пациентов обеих групп не выявило статистически значимых различий. Несмотря на то, что в группе пациентов с ПТСР средний балл показателя жизнестойкости был несколько ниже, в целом показатели по всем шкалам обеих групп соответству-

ют нормативным значениям и указывают на наличие убеждений, способствующих эффективно-му совладанию. Для обеих групп пациентов характерно ощущение собственного контроля над происходящим и убежденность в том, что борьба позволяет повлиять на результат. Группа пациентов с признаками ПТСР показывает несколько меньшие показатели по шкале «принятие риска», что указывает на некоторый недостаток готовности действовать в отсутствие надежных гарантий успеха, стремление к комфорту и безопасности, тенденции к избеганию ошибок в противовес развитию за счет приобретенного опыта.

Был проведен сравнительный анализ средних значений, полученных в ходе психодиагностического исследования: анализ базовых личностных функций с помощью Я-структурного теста Аммона, особенности отношения к болезни с помощью методики болезни «ТОБОЛ» (Вассерман Л. И. и соавт., 2005, 2014) и тип привязанности с помощью методики «Опыт близких отношений» (К.

Таблица 2							
Характеристика		Пациенты без ПТСР		Пациенты с ПТСР		Всего	
		N	%	N	%	N	%
Состав Родитель- ской семьи	Полная	16	72,7	11	57,9	27	65,9
	Родители в разводе	4	18,2	5	26,3	9	22,0
	Не полная	2	9,1	3	15,8	5	12,2
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=1,023$; p=0,600							
Конфликты в роди- тельской семье	Нет	13	59,1	6	31,6	19	46,3
	Редко	1	4,5	3	15,8	4	9,8
	Иногда	4	18,2	8	42,1	12	29,3
	Часто	4	18,2	2	10,5	6	14,6
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=5,388$; p=0,145							
Физическое наси- лие в родительской семье	Нет	20	90,9	9	47,4	29	70,7
	Между родителями	1	4,5	8	42,1	9	22,0
	По отношению к ребенку	1	4,5	2	10,5	3	7,3
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=9,783$; p<0.01							
Развод родителей в детском возрасте	нет	18	81,8	19	100	37	90,2
	да	4	4	0	0	4	9,8
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=3,828$; p<0.05							
Подростковый воз- раст	С конфликтами	18	81,8	16	84,2	34	82,9
	Без конфликтов	4	18,2	3	15,8	7	17,1
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=0,041$; p=0,839							

Бреннан и К. Фрейли, 2000; адап. Т.В. Казанцева, 2008). Анализ полученных результатов позволил выделить характеристики, участвующие в последующем множественном регрессионном анализе.

В качестве зависимой переменной для проведения МРА была выбран балл, полученный пациентами по шкале скрининга ПТСР, при этом рассматривалось значение на шкале от 0 до 10, т.е. от минимального, что свидетельствует об отсутствии признаков ПТСР, до максимального, что соответствует наличию клинически выраженного ПТСР. В качестве независимых переменных были выбраны значения, полученные по всем шкалам психодиагностической части исследования.

Из нескольких моделей взаимосвязи исследуемых явлений для дальнейшего анализа была выбрана модель, включающая три переменных, оказывающих наибольшее влияние ($R^2=0,75$). Ука-

занное значение квадрата детерминации говорит о том, что модель может объяснить 75% дисперсии зависимой переменной, т.е. группы, к которой в итоге можно отнести пациента; стоит отметить, что данное значение является удовлетворительным показателем. Также данная модель характеризуется высоким значением F-критерия Фишера ($F=16,1$) и высоким уровнем значимости ($p<0,001$). В таблице 4 представлены коэффициенты для анализируемой модели.

Анализ модели позволяет увидеть, что на отнесение пациентов к той или иной группе влияет совокупность следующих факторов: значение по шкале «Конструктивное внешнее Я-отграничение» методики «Я структурный тест Аммона», общее значение показателя дисфункциональной вины методики «Модифицированная шкала вины», а также значение по шкале «Риск» методики «Тест

Таблица 3

Характеристика		Пациенты без ПТСР N=22		Пациенты с ПТСР N=19		φ*эмп	p
		N	%	N	%		
Смерть	Отца	4	18,2	2	10,5	0,703	p>0,05
	Матери	1	4,5	3	15,8	1,238	p>0,05
	Обоих родителей	7	31,8	2	10,5	1,717	p<0,05
	Супруга	5	22,7	6	31,6	0,637	p>0,05
	Ребенка	2	9,1	1	5,3	0,479	p>0,05
Сексуальное насилие (изнасилование или попытка изнасилования)		1	4,5	3	15,8	1,238	p>0,05
Физическое насилие		1	4,5	5	26,3	2,068	p<0,05
Этнические	Статус беженца, вынужденное переселение	1	4,5	2	10,5	0,738	p>0,05
	Ностальгия	2	9,1	1	5,3	1,956	p>0,05
Семья	Постоянные семейные конфликты	3	4,5	1	0	2,415	p>0,05
	Развод	4	27,3	11	57,9	2,709	p<0,01
Вынужденное одиночество		3	13,6	3	15,8	0,194	p>0,05
Социальные травмы	Потеря работы	2	9,1	3	15,8	0,654	p>0,05
	Тяжелое материальное положение	1	4,5	3	15,8	1,238	p>0,05
Транспортные происшествия	ДТП	1	4,5	5	26,3	2,068	p<0,05

Жизнестойкости». При этом наибольший вклад в общую прогностичность оказывает переменная «Внешнее Я-отграничение» ($\beta = -0.935$; $p < 0.001$), следом по значимости идет показатель дисфункциональной вины ($\beta = 0.863$; $p < 0.001$); меньшую значимость несет переменная принятие риска ($\beta = -0.405$; $p = 0.026$).

С учетом того, что максимальным значениям независимой переменной соответствовала максимальная выраженность ПТСР, мы можем интерпретировать полученные в ходе МРА результаты следующим образом: чем ниже показатель «Конструктивное внешнее Я-отграничение» и «Принятие риска» с одновременным повышением по шкале дисфункциональной вины, тем больше вероятность наличия у пациента симптомов ПТСР.

Снижение показателя по шкале Конструктивное внешнее Я-отграничение говорит о менее гибкой границе между своим «Я» и другими людьми, меньшей способности представлять свои эмоции и интересы другим людям, принимать самостоятельные решения, усваивать новый опыт. Я-отграничение рассматривается как одна из основных функций, регулирующих отношения. Таким образом, в стрессовой ситуации оно определяет способность обращаться за помощью, использовать других людей в качестве социального ресурса, разделяя с ними свои страхи и опасения

без угрозы потерять внутриличностные границы за счет выражения интенсивных аффектов. Снижение по данной шкале может быть представлено в двух вариантах: либо чрезмерной закрытости, отчужденности, либо в обратном случае, когда границы проницаемы и имеются трудности в дифференцировании себя от других людей. Поскольку конструктивное внешнее Я-отграничение предполагает способность времени от времени открывать свои физические и психические границы для получения нового жизненного опыта и последующей его интеграции в собственной личности, снижение по данной шкале косвенно указывает на снижение адаптационного потенциала личности.

Повышение по шкале дисфункциональной вины говорит о склонности пациентов испытывать стойкое выраженное чувство вины, связанное с переживанием болезни, близкими и семейными отношениями, прошлым опытом; что соответствует предыдущим исследованиям, в которых указывается, что вина может занимать значительную роль в развитии ПТСР (McNally R.J., 2003; Александровский Ю.А., 2007, Решетников М.М., 2005; Колов)

Снижение показателя «Принятия риска» отражает недостаток готовности действовать в отсутствие надежных гарантий успеха, стремление к комфорту и безопасности, тенденцию к избега-

Таблица 3							
Характеристика		Пациенты без ПТСР		Пацуиенты с ПТСР		Всего	
		N	%	N	%	N	%
Смерть	Отца	4	18,2	2	10,5	6	14,6
	Матери	0	0	3	15,8	3	7,3
	Обоих родителей	7	31,8	2	10,5	9	22,0
	Супруга	5	22,7	6	31,6	11	26,8
	Ребенка	2	9,1	0	0	2	4,9
	Нет	4	18,2	6	31,6	10	24,4
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=8,763$; p=0,119							
Участие в боевых действиях	В зоне ведения боевых действия	1	4,5	0	0	1	2,4
	Нахождение в заложниках	1	4,5	0	0	1	2,4
	Нет	20	90,9	19	100	39	95,1
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=1,816$; p=0,403							
Сексуальное наси- лие	Изнасилование или попыт- ка изнасилования	1	4,5	3	15,8	4	9,8
	Нет	21	95,5	16	84,2	37	90,2
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=1,464$; p=0,226							
Физическое насилие	да	1	4,5	5	26,3	6	14,6
	нет	21	95,5	14	73,7	35	85,4
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=3,828$; p<0.05							
Этнические	Статус беженца, вынужден- ное переселение	0	0	2	10,5	2	4,9
	Ностальгия	2	9,1	0	0	2	4,9
	Нет	20	90,9	17	89,5	37	90,2
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=4,045$; p=0,132							
Характеристика		Пациенты без ПТСР		Пацуиенты с ПТСР		Всего	
		N	%	N	%	N	%
Семья	Постоянные семейные кон- фликты	3	4,5	0	0	1	2,4
	Развод	4	27,3	11	57,9	17	41,5
	Нет	15	68,2	8	42,1	23	56,1
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=4,405$; p<0.05							
Вынужденное оди- ночество	да	3	13,6	3	15,8	6	14,6
	нет	19	86,4	16	84,2	35	85,4
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=0,038$; p=0,846							

Исследования

Социальные травмы	Смена работы со снижением социального статуса	1	4,5	0	0	1	2,4
	Потеря работы	2	9,1	3	15,8	5	12,2
	Тяжелое материальное положение	1	4,5	3	15,8	4	9,8
	Нет	18	81,8	13	68,4	31	75,6
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=2,802; p=0,423$							
Транспортные происшествия	Автомобильная	0	0	5	26,3	5	12,2
	На общ. транспорте	1	4,5	0	0	1	2,4
	Нет	21	95,5	14	73,7	35	85,4
Количество в группе (n)		n=22		n=19		n=41	
$\chi^2=7,219; p<0.05$							

Таблица 4

Включенные переменные	Нестандартизованные		Стандартизованные	t	p
	B	Стандартная ошибка	β (beta)		
(Константа)	1,446	0,733		0,701	0,494
Конструктивное внешнее Я-отграничение	-0,149	0,023	-0,935	-6,526	0,000
Вина	0,356	0,072	0,863	4,928	0,000
Принятие риска	-0,217	0,088	-0,405	2,464	0,026

нию ошибок в противовес развитию за счет приобретенного опыта.

Полученная в ходе МРА модель требует дальнейшего уточнения при увеличении выборки, однако уже может быть использована с прогностической целью для своевременного выявления пациентов группы риска развития ПТСР и формирование психотерапевтических мишеней для работы с ними.

На сегодняшний день негативное влияние психического расстройства, в том числе ПТСР, на течение онкологического заболевания не вызывает сомнения. Однако требуются дополнительные исследования для определения факторов, способствующих появлению стрессовых расстройств у онкологических больных. Известно, что реакция на воздействие стрессоров может быть различной в зависимости от личностных характеристик пациентов, их жизненных установок и ценностей, возраста, семейного статуса и является интегративным ответом на когнитивную оценку и эмоциональную значимость того или иного аспекта психотравмирующей ситуации заболевания.

В сравнительном исследовании пациентов с онкологией прямой кишки, подвергшихся хирургическому лечению с формированием колостомы, были выделены следующие факторы риска развития ПТСР: сложности в установлении границ с окружающими, наличие дисфункциональной вины, тенденция к избеганию ошибок в противовес принятию риска, недостаточно сформированная личностная идентичность. В отношении предшествующих жизненных стрессов, пациенты обеих групп различаются по типам травмирующих событий, однако в целом обе выборки характеризуются достаточно большим количеством травм.

В заключение можно утверждать, что сформированная при помощи МРА модель может рассматриваться в качестве пилотной и может быть уточнена на большей выборке, однако она уже может применяться с прогностической целью для выявления группы риска развития ПТСР у онкологических больных.

Литература

1. Караваева Т.А., Васильева А.В., Семиглазова Т.Ю., Карицкий А.П., Лукошкина Е.П., Беляев А.М. Алгоритм диагностики тревожных расстройств невротического уровня у онкологических больных // Вопросы онкологии. — 2016. — №2. — С. 355-360.
2. Лукошкина Е.П., Т. А. Караваева, А. В. Васильева Этиология, эпидемиология и психотера-

- ния сопутствующих психических расстройств при онкологических заболеваниях. — Вопросы онкологии. — 2016. — №6. — С.774-784.
3. Олейникова И.Н., Генс Г.П., Коробкова Л.И., Московченко Д.В., Сирота Н.А. Диагностика посттравматического стрессового расстройства у больных раком яичников. — Вопросы онкологии. — 2013. — №59. — С.1225.
 4. Развитие посттравматического стрессового расстройства у пациентов с онкологическими заболеваниями / Т. А. Караваева, А. В. Васильева, Е. П. Лукошкина // Онкопсихология для врачей-онкологов и медицинских психологов: руководство / А.М. Беляев и др. / под ред. А. М. Беляева и др. — СПб.: Изд-во АНО «Вопросы онкологии», 2017. — Гл. 10. — С. 228–241.
 5. Сидоров П. И. , Соловьев А. Г. , Новикова И. А. Психосоматическая медицина: руководство для врачей / под ред. П. И. Сидорова. — М.: МЕДпресс-информ, — 2006. — 568 с
 6. Сирота Н.А., Московченко Д.В. Психодиагностика страха прогрессирования заболевания: результаты апробации русскоязычной версии опросника страха прогрессирования заболевания // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. — 2014. — № 4. — С. 86–91.
 7. Смуглевич А.Б. Психические расстройства в клинической практике. — М. — 2011. — 720с.
 8. Тарабрина Н.В. Посттравматический стресс у больных угрожающими жизни (онкологическими) заболеваниями // Консультативная психология и психотерапия. — 2014. — № 1. — С. 9-13.
 9. Тарабрина Н.В. Практикум по психологии посттравматического стресса. — СПб: Питер. — 2001. — 272с.
 10. Тарабрина Н.В., Ворона О. А., Курчакова М.С., Падун М. А., Шаталова Н.Е. Онкопсихология: посттравматический стресс у больных раком молочной железы / М.: Изд-во «Институт психологии РАН». — 2010. — 175с.
 11. Abbey G, Thompson SB, Hickish T, Heathcote D. A meta-analysis of prevalence rates and moderating factors for cancer-related post-traumatic stress disorder. - *Psychooncology*. — 2015. — Vol.24. — P.371–381.
 12. Gurevich M., Devins G.M., Rodin G.M. Stress response syndromes and cancer: Conceptual and assessment issues// *Psychosomatics*. — 2002. — Vol.43. — P.259-281.
 13. Kangas M. DSM-5 trauma and stress related disorders: implications for screening for cancer-related stress. — *Front Psychiat*. — 2013. — Vol.4. — P.122.
 14. Mehnert A, Koch U. (2007). Prevalence of acute and post-traumatic stress disorder and comorbid mental disorders in breast cancer patients during primary cancer care: a prospective study. — *Psychooncology*. — Vol.16. — P.181–188.
 15. Ozer EJ, Best SR, Lipsey TL, Weiss DS. Predictors of posttraumatic stress disorder and symptoms in adults: a meta-analysis. — *Psychol Bull*. — Vol.129. — P.52-73.

References

1. Karavaeva T.A., Vasil'eva A.V., Semiglazova T.U., Karickij A.P., Lukoshkina E.P., Belyaev A.M. / *Algoritm diagnostiki trevozhnyh rasstrojstv nevroticheskogo urovnya u onkologicheskikh bol'nyh*. // *Voprosy onkologii*. — 2016. — №2. — S.355-360.
2. Lukoshkina E.P., T. A. Karavaeva, A. V. Vasil'eva *Etiologiya, ehpidemiologiya i psihoterapiya sopustvuyushchih psicheskikh rasstrojstv pri onkologicheskikh zabolovaniyah*. *Voprosy onkologii*. — 2016. — №6. — S.774-784.
3. Olejnikova I.N., Gens G.P., Korobkova L.I., Moskovchenko D.V., Sirota N.A. Diagnostika posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva u bol'nyh rakom yaichnikov. — *Voprosy onkologii*. — 2013. — Vol.59. — P.1225.
4. Razvitie posttravmaticheskogo stressovogo rasstrojstva u pacientov s onkologicheskimi zabolovaniyami / T. A. Karavaeva, A. V. Vasil'eva, E. P. Lukoshkina // *Onkopsihologiya dlya vrachej-onkologov i medicinskih psihologov: rukovodstvo* / A.M. Belyaev i dr. / pod red. A. M. Belyaeva i dr. — SPb.: Izd-vo ANO «Voprosy onkologii». — 2017. — Gl.10. — S.228–241.
5. Sidorov P. I. , Solov'ev A. G. , Novikova I. A. *Psichosomaticheskaya medicina: rukovodstvo dlya vrachej* / pod red. P. I. Sidorova. — М. : MEDpress-inform. — 2006. — 568s.
6. Sirota N.A., Moskovchenko D.V. *Psihodiagnostika straha progressirovaniya zabolovaniya: rezul'taty aprobacii russkoyazychnoj versii oprosnika straha progressirovaniya zabolovaniya* // *Obozrenie psihiatrui i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. — 2014. — № 4. — S.86–91.
7. Smulevich A.B. *Psichicheskie rasstrojstva v klinicheskoy praktike*. — М. — 2011. — 720s.
8. Tarabrina N.V. *Posttravmaticheskij stress u bol'nyh ugrozhayushchimi zhizni (onkologicheskimi) zabolovaniyami*. // *Konsul'tativnaya psihologiya i psihoterapiya*. — 2014. — № 1. — S.9-13.
9. Tarabrina N.V. *Praktikum po psihologii posttravmaticheskogo stressa* — SPb: Piter. — 2001. — 272s.
10. Tarabrina N.V., Vorona O. A., Kurchakova M.S., Padun M. A., SHatalova N.E. *Onkopsihologiya: posttravmaticheskij stress u bol'nyh rakom molochnoj zhelezy* / М.: Izd-vo «Institut psihologii RAN». — 2010. — 175s.

Сведения об авторах

Васильева Анна Владимировна — д.м.н., ведущий научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: annavdoc@yahoo.com

Караваева Татьяна Артуровна — д.м.н., руководитель, главный научный сотрудник отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: tania_kar@mail.ru

Лукошкина Екатерина Павловна — клинический психолог, ООО многопрофильная клиника «Кадуцей». E-mail: lukoshkina.ekaterina@gmail.com

Карпов Антон Олегович — клинический психолог, СПб ГБУЗ КНПЦСВМП(о) Клинический Научно Практический Центр Современных Видов Медицинской Помощи (онкологический), E-mail: KRPV@mail.ru

Роль нарушений психосексуальной сферы при шизофрении в диагностике парафилий

Демидова Л.Ю., Введенский Г.Е., Макарова Т.Е., Каменсков М.Ю., Штарк Л.Н.
ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России

Резюме. Исследование посвящено изучению нарушений психосексуальной сферы, нозоспецифичных для расстройств шизофренического спектра. Представлены результаты сравнения двух групп: 29 человек с диагнозами шизофрении и шизотипического расстройства и группы сопоставления из 34 человек без эндогенной патологии. В результате исследования их полового самосознания с помощью методик «МиФ», «ЦТО», «Кодирование» было показано, что наличие эндогенного расстройства изменяет психосексуальный профиль больных по целому ряду признаков. Для лиц с шизофренией и шизотипическим расстройством, независимо от наличия у них коморбидного диагноза парафилии, оказались характерны недостаточная выраженность маскулинных качеств, рассогласование с мужской половой ролью, нежелание соответствовать мужскому образу, в некоторых случаях нестабильность идентичности, измененное эмоциональное отношение к полоролевым стереотипам, эмоциональная амбивалентность.

Ключевые слова: шизофрения, шизотипическое расстройство, половое самосознание, парафилия, педофилия

The role of disturbances of the psychosexual sphere in schizophrenia in diagnosing of paraphilias

Demidova L.Yu., Vvedensky G.E., Makarova T.E., Kamenskov M.Yu., Shtark L.N.
V. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology

Summary. The article is concerned with the study of disturbances in psychosexual sphere, which are specific for schizophrenia spectrum disorders. The results of a comparison of two groups are presented: 29 people were diagnosed with schizophrenia and schizotypal disorder and a comparison group of 34 people without endogenous pathology. The study outcomes of their gender self-consciousness with methods «MF», «STAT», «Coding» are shown that the presence of endogenous disorder changes the psychosexual profile of patients on a number of signs. Persons with schizophrenia and schizotypal disorder, regardless of their comorbide diagnosis of paraphilia are characterized by lower value of masculinity, high distinction with the male role, absence of intention to line up with the man-image, in some cases instability of identity, altered emotional attitudes to sex-role stereotypes, emotional ambivalence.

Key words: schizophrenia, schizotypal disorder, gender self-consciousness, paraphilia, pedophilia

Многие исследователи отводили патологии сексуальной сферы при разных формах шизофрении особую, иногда и ведущую роль. При этом отмечаемые нарушения широко варьируются от изменений выраженности полового влечения до вычурных способов сексуальной активности (например, оральной мастурбации) и парафилий с некрофильными и некросадистическими элементами [8, 9].

Но при всем полиморфизме сексуальной патологии у таких больных можно выделить некоторые общие особенности. При разных формах шизофрении отмечается отсутствие здоровых сексуальных отношений: в любви они демонстрируют фригидность [2], контакты с женщинами носят формальный, поверхностный характер [9]. У больных шизофренией с разными типами течения отмечается рассогласование между интенсивностью эротических фантазий и скудными возможностями их реализации, безразличие к вопросам пола и платонической/эротической коммуникации, абстрактный характер эротического фантазирования, преобладание суррогатных и заместительных форм реализации влечения, аутоэро-

тическая активность [8]. Исследователями подчеркивается все большая аутизация и увеличение аутоэротизма при нарастании у больных негативных личностных изменений.

В связи с этим кажется уместным замечание Д.Н. Исаева и В.Е. Кагана, полагающих, что при наличии основного психического расстройства сексуальные нарушения «являются показателями не только и не столько уровня напряжения полового влечения, сколько различных психологических или психопатологических феноменов» [8, С. 72]. А.А. Ткаченко и Н.Б. Большакова отмечают, что нозологическая квалификация в таком случае представляет затруднение: «вопросы первичного, основного расстройства, лежащего в основе полиморфных проявлений шизофрении... остаются неразрешимыми...» [8, С. 85].

В попытке объяснить аномалии сексуального поведения таких больных ученые высказывали мнение о диспропорциональности полоролевой идентификации у лиц с разными формами шизофрении [17]. Было показано, что наличие парафилий при эндогенных расстройствах сопряжено с нарушением формирования физическо-

го и психического «Я» при становлении базовой половой идентичности, со стремлением физически походить на противоположный пол [1, 9]. Исследователями отмечалось, что неопределенность сексуальной идентификации, нарушение баланса между полоролевыми качествами у таких больных препятствует установлению гетеросексуальных отношений [8], снижает уровень социальной адаптации [4].

У больных с разными формами шизофрении при коморбидном диагнозе сексуального расстройства действительно обнаруживаются особенности полового самосознания, характерные для парафилий. Но многие из них оказываются свойственны для лиц с шизофренией в целом, независимо от наличия у них сексуальной патологии (например, фемининный тип образа «Я реальный», отсутствие стремления соответствовать мужской половой роли и стремления к изменениям — меньшее рассогласование между образами «Я реальный» и «Я идеальный») [4]. Во многом эти признаки были подтверждены в исследовании, проведенном на больных шизофренией без парафилий и не обвинявшихся в совершении сексуальных преступлений [7]. Полученные данные также свидетельствуют, что у мужчин при разных типах течения шизофрении преобладают фемининный тип полоролевой идентичности и аналогичные паттерны полоролевого поведения, а психосексуальный профиль в целом соответствует женскому; показано, что у больных, как и в нормативной женской группе, преобладают пассивно-оборонительные установки.

В некоторых зарубежных работах также отмечалось несоответствие показателя по шкале маскулинности/фемининности собственному полу испытуемых с шизофренией, выявлялись нарушения в представлениях таких больных о полоролевых стереотипах [11, 13]. В другом исследовании [17] было установлено, что мужчины и женщины с разными формами шизофрении имеют нормальные баллы по шкале фемининности и сниженные показатели маскулинности, то есть в меньшей степени идентифицируются с традиционными характеристиками мужского пола. В.Е. Каган показал, что нарушения половой идентичности тем грубее, чем более выражена эндогенная патология, причем именно по типу инверсии — идентичность формируется в типе, противоположном паспортному полу [5]. В исследованиях с помощью проективных методик обнаружено, что при изображении человеческих фигур больные шизофренией искажают их пропорции, упускают анатомические детали, обязательные для изображения согласно их возрасту [16].

Безусловно, что на таких особенностях психосексуальной сферы сказывается нозология. «Морбидные повреждающие воздействия могут адресоваться к каждой из детерминант формирования сексуальности, нарушая и искажая закономерную стадийность ее становления» [8, С. 81]. О. Кернберг предлагает рассматривать нарушения идентичности как ключевые для разных форм шизоф-

рении, а степень ее дезинтеграции — как один из важнейших признаков психотической личностной организации [6]. «Лица с шизофренией проявляют недоверие... скептически относятся к конвенциональным знаниям и социально разделенным ценностям и выражают явное отвращение к общим способам мышления» [18, С. 140], и нормы полоролевого поведения в этом смысле не являются исключением. Представляется адекватной интерпретация В.Е. Кагана о том, что психосексуальная социализация, интериоризация культурных представлений о мужском и женском поведении преломляются через призму личностных смыслов индивида [5], которые при шизофрении и шизотипическом расстройстве оказываются существенно отличными от социальных представлений.

Тем не менее, существуют работы, в которых у больных шизофренией не было обнаружено специфических нарушений идентичности, или они обнаруживались, но в иных пропорциях, нежели было отмечено ранее. Есть данные, свидетельствующие в пользу нормального полоролевого поведения у таких больных [4]. В одной из работ отдельные нарушения самовосприятия в сексуальной сфере наблюдались лишь у пациентов с хронической формой течения заболевания [15]. Исследование, проведенное на выборке из почти двухсот больных шизофренией и шизоаффективным психозом, показало, что атипичная гендерная идентичность статистически значимо чаще встречается лишь у женщин, больных шизофренией, но не у мужчин [14].

Из-за неоднозначности таких результатов выдвигается предположение, что нарушения идентичности, как и симптомы при разных формах шизофрении, могут различаться по степени выраженности и не обязательно проявятся у всех пациентов. Выраженность дезинтеграции идентичности может зависеть от интенсивности других симптомов и связанных с ними когнитивных дефицитов [12].

Таким образом, психологическая оценка полового самосознания, широко используемая в качестве вспомогательного метода диагностики парафилий [3, 10], в случае расстройств шизофренического спектра представляет собой самостоятельную задачу, поскольку отдельные нарушения психосексуальной сферы могут являться признаками именно эндогенного расстройства и не всегда свидетельствуют в пользу наличия сексуальной патологии. **Целью** данного исследования стало выявление нарушений психосексуальной сферы, нозоспецифичных для шизофрении и шизотипического расстройства.

Материал и методы

Выборка составила 63 человека мужского пола, прошедших психиатрическое и сексологическое обследования, а также направленное психологическое исследование психосексуальной сферы. В I группу вошли 29 человек (средний возраст:

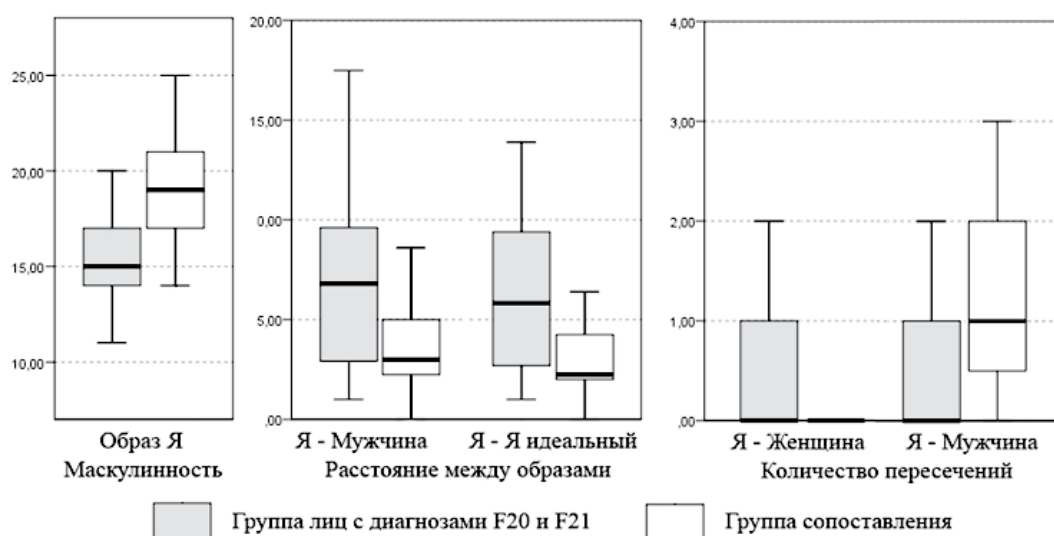


Рис. 1. Значимые различия в восприятии образа «Я»

35,6±11 лет), которым были установлены диагнозы: «F20» Шизофрения — 13 человек, и «F21» Шизотипическое расстройство — 16 человек. У 15-ти испытуемых первой группы не было обнаружено расстройств сексуального предпочтения, 11-ти был поставлен диагноз педофилии, 3-им — диагноз садизма. Во II группу вошли 34 человека (средний возраст: 38,4±11,4 лет), у которых не было выявлено психических расстройств за исключением парафилий у некоторых испытуемых. У 23-х человек второй группы не было обнаружено расстройств сексуального предпочтения, 8-ми испытуемым был поставлен диагноз педофилии, 3-им — диагноз садизма. Сравнение групп по представленности расстройств сексуального предпочтения в виде педофилии ($\chi^2 = 0,55$; $df = 1$; $p = 0,458$) и садизма ($\chi^2 = 0,028$; $df = 1$; $p = 0,858$) не выявило межгрупповых различий, что говорит о равномерном распределении сексуальных нарушений в обеих группах и позволяет связывать полученные результаты именно с наличием шизофрении и шизотипического расстройства, а не парафилий.

В работе применялись несколько методик для исследования психосексуальной сферы [3].

Методика «Маскулинность и Фемининность» (версия С. Бем в модификациях Т.Л. Бессоновой, Н.В. Дворянчикова) использовалась при оценке структур полового самосознания с точки зрения социальных представлений о паттернах мужского и женского поведения. В анализ включались показатели маскулинности и фемининности по каждому из образов, расстояния между всеми образами.

Методика «Цветовой Тест Отношений», построенная в соответствии с идеей цветоассоциативного эксперимента А.М. Эткина, использовалась для оценки эмоционального отношения к полоролевым образам. В анализ включались все попарные сочетания предъявляемых стимулов.

Методика «Кодирование» — модифицированная Н.В. Дворянчиковым техника «Проективный перечень» З. Старовича использовалась при оценке дифференцированности и смыслового отношения к образам. В анализе учитывались содержательность описания, признаки деперсонификации, трансформации, искажения пола, гиперролевых паттернов и сексуализации каждого из образов, взаимные пересечения между ними.

Статистический анализ проводился с помощью критериев Манна-Уитни и χ^2 для таблиц сопряженности (с учетом точного теста Фишера).

Результаты

У больных шизофренией и шизотипическим расстройством был обнаружен целый ряд нарушений **полоролевой идентичности**. По результатам методики «МиФ» (рис. 1) показатель маскулинности в образе «Я реальный» у них оказался существенно ниже, чем в группе сопоставления ($U = 175$; $p = 0,000$). Чаще встречались недифференцированный (8 чел./28% в сравнении с 3 чел./9%; $\chi^2 = 3,618$; $df = 1$; $p = 0,057$) и фемининный (14 чел./48% в сравнении с 6 чел./18%; $\chi^2 = 6,397$; $df = 1$; $p = 0,011$) типы образа «Я реальный», а андрогинный — значимо реже (3 чел./10% в сравнении с 20 чел./59%; $\chi^2 = 16,710$; $df = 1$; $p = 0,000$).

При шизофрении и шизотипическом расстройстве чаще обнаруживались признаки искажения пола при описании образа «Я» в методике «Кодирование» (14 чел./48% в сравнении с 3 чел./9%; $\chi^2 = 10,864$; $df = 2$; $p = 0,004$). Например, испытуемый сравнил себя с сосной, потому что это «мягкое, красивое дерево» (параноидная шизофрения); другой — с треугольником, потому что в нем «сочетаются ребенок, женщина и мужчина» (психопатоподобная шизофрения). Кроме того, в методике «МиФ» у лиц с шизофренией и шизотипическим расстройством было выявлено сильное

рассогласование с мужской половой ролью — расхождение между соответствующими образами оказалось существенно больше, чем в группе сопоставления ($U = 230$; $p = 0,001$). Также у них встречалось больше пересечений между образами «Я реальный» и «Женщина» ($U = 327$; $p = 0,085^*$), и значимо меньше — между образами «Я реальный» и «Мужчина» ($U = 222,5$; $p = 0,002$) в методике «Кодирование».

При этом полученные данные нельзя интерпретировать как признаки незрелости или идентификации эндогенных больных с женским образом. В сравнении с группой сопоставления у них встречалось значимо меньше пересечений различных полоролевых образов с образом «Я». В частности, в группе лиц с шизофренией значимо реже выявлялись связи между стимулами «Я—Мать» ($p = 0,036$), «Я—Мальчик» ($p = 0,020$), «Я—Девочка» ($p = 0,040$); и чаще появлялись пересечения «Не похож на меня—Люди» ($p = 0,088^*$), «Не похож на меня—Женщина» ($p = 0,091^*$), «Не похож на меня—Девочка» ($p = 0,007$), «Не похож на меня—Мальчик» ($p = 0,009$). Это свидетельствует об отсутствии у таких больных эмоциональной идентификации с отмеченными образами, в том числе с женским и детским.

Кроме того, в самоописаниях больных шизофренией и шизотипическим расстройством нередко встречались признаки нестабильности идентичности — по результатам методики «Кодирование» у них на уровне тенденций чаще отмечался феномен трансформированности образа «Я» (6 чел./21% в сравнении с 1 чел./3%; $\chi^2 = 4,275$; $df = 1$; $p = 0,052^*$). Например, больной сравнил себя с крестом и пояснил: «в нем многоличность, многоугольность; во мне много мнений, неопределенности» (параноидная шизофрения); другой испытуемый сравнил себя с мячиком и овалом, пояснив, что его «можно туда направить и сюда направить, куда хочешь» (недифференцированная шизофрения).

Согласно результатам методики «МиФ», в **полоролевых предпочтениях** у испытуемых с разными формами шизофрении в сравнении с группой сопоставления было выявлено большее расхождение их ценностей, идеального представления о себе с образом «Я реальный» ($U = 245$; $p = 0,002$) (рис. 1). У них было в меньшей степени выражено самопринятие — положительное от-

ношение к себе встречалось реже (17 чел./59% в сравнении с 28 чел./82%; $\chi^2 = 8,031$; $df = 1$; $p = 0,005$). У лиц с шизофренией и шизотипическим расстройством чаще обнаруживались пересечения образа «Я» и отрицательно окрашенных слов (табл. 1).

Направленность стремлений у испытуемых с расстройствами шизофренического спектра также отличалась от группы сопоставления — у больных не было обнаружено желания быть на кого-то похожими: в методике «ЦТО» у них чаще устанавливались связи «Избегаю быть таким — Люди» ($p = 0,088^*$), «Избегаю быть таким — Семья» ($p = 0,009$), «Избегаю быть таким — Мальчик» ($p = 0,022$). И реже встречались пересечения «Я идеальный — Мужчина» ($p = 0,013$), «Я идеальный — Мальчик» ($p = 0,031$), «Я идеальный — Девушка» ($p = 0,029$).

Полоролевое поведение больных шизофренией и шизотипическим расстройством, согласно полученным данным, также свидетельствует в пользу отсутствия у них стремления соответствовать какой-либо социальной роли. По результатам методики «МиФ» как в общении с мужчинами ($U = 181$; $p = 0,000$), так и с женщинами ($U = 194,5$; $p = 0,000$) у испытуемых с эндогенной патологией была обнаружена значимо меньшая выраженность маскулинных качеств, чем в группе сопоставления (рис. 2). Полученные результаты свидетельствуют, что реальное поведение таких больных отличается от мужского — при расстройствах шизофренического спектра расстояние между образами «Мужчина» и «Я с точки зрения мужчин/женщин» оказалось значимо больше ($U = 170$; $p = 0,000$ и $U = 215$; $p = 0,001$, соответственно). Тем не менее, обнаруженные различия нельзя интерпретировать как схожесть поведения эндогенных больных с женским, поскольку различий в расстоянии между соответствующими образами в группах не выявлено.

Полоролевые стереотипы большинством испытуемых с расстройствами шизофренического спектра оказались усвоены, хоть и несколько упрощенно. При формально правильном представлении о мужском и женском образах (в методике «МиФ» не было обнаружено различий между группами по выраженности полоролевых качеств в представлении о полоролевых стереотипах), многие больные эндогенным расстройством

Таблица 1. Связки с образами «Я» и «Я идеальный», статистически значимо чаще встретившиеся в группах по результатам методики «ЦТО»

Основной стимул	Группа лиц с диагнозами F20 и F21 $n = 29$	Группа сопоставления $n = 34$
Я	Смерть***, Тревога**, Боль**, Горе**, Вспыльчивость**, Неприятный человек**, Злоба**, Одиночество*	Приятный человек**
Я идеальный	Тревога***, Смерть**, Страх**, Неприятный человек**, Злоба**, Боль**, Одиночество*	Активность***, Приятный человек**, Жизнь**

Примечание. *** Различия между группами на уровне значимости $p \leq 0,01$. ** Различия между группами на уровне значимости $p \leq 0,05$. * Различия между группами на уровне тенденции $p \leq 0,075$.

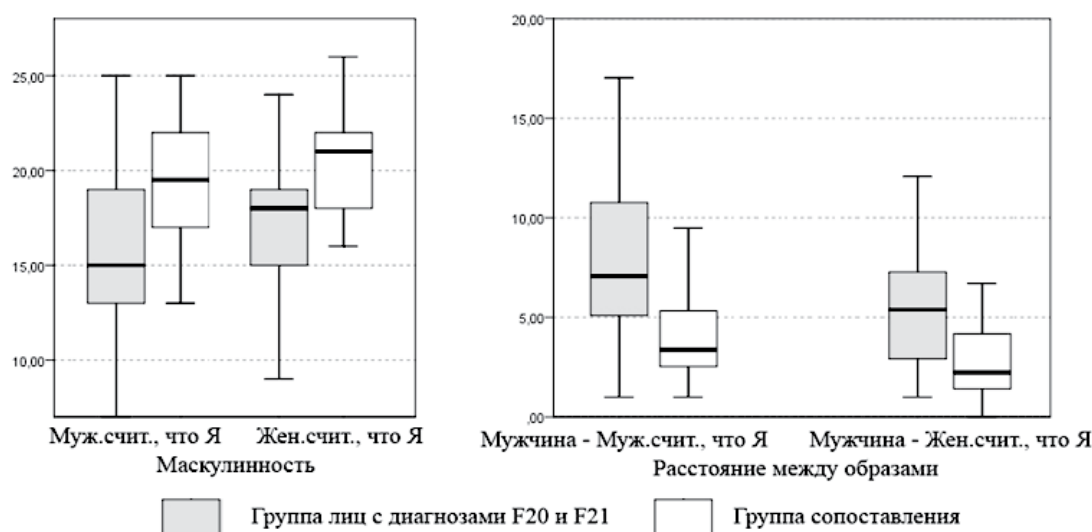


Рис. 2. Значимые различия в полоролевом поведении

бессодержательно описывали образ мужчины. В сравнении с группой сопоставления в методике «Кодирование» они реже предлагали описание мужского образа, которое квалифицировалось как дифференцированное, содержательное (17 чел./59% в сравнении с 28 чел./82% в группе сопоставления; $\chi^2 = 8,312$; $df = 2$; $p = 0,016$). Примерами бессодержательного описания могут послужить сравнение мужчины с машиной, так как они «умеют водить» и рыцарем, потому что «герои» (шизотипическое личностное расстройство); или со львом, потому что «грандиозный» и с контрабасом, так как «большой» (псевдоневротическая шизофрения). В редких случаях и только у лиц с эндогенной патологией встречались признаки искажения пола при описании ими женского образа (3 чел./10%; $\chi^2 = 6,004$; $df = 2$; $p = 0,050$).

Много различий было выявлено при анализе эмоционального отношения больных к полоролевым стереотипам. У лиц с шизофренией и шизо-

типическим расстройством в сравнении с группой сопоставления значимо реже встречалось положительное эмоциональное отношение к мужскому образу (7 чел./24% в сравнении с 18 чел./53%; $\chi^2 = 6$; $df = 1$; $p = 0,014$) и чаще — амбивалентное к женскому (9 чел./31% в сравнении с 2 чел./6%; $\chi^2 = 6,402$; $df = 1$; $p = 0,011$). Неприятие большинства полоролевых образов в этой группе испытуемых наглядно проявилось в результатах методики «ЦТО» (табл. 2).

Что касается **сексуальных предпочтений**, у эндогенных больных в сравнении с группой сопоставления было обнаружено выраженное негативное отношение к сфере сексуальности, наглядно проявляющееся в целом ряде пересечений по результатам методики «ЦТО». Для них оказались более характерны следующие связи между стимулами: «Секс — Вспыльчивость, Холод, Враги» ($p \leq 0,019$), «Сексуальное желание — Злоба, Враги» ($p \leq 0,049$), «Сексуальная удовлетворенность — Боль,

Таблица 2. Связки с полоролевыми образами, статистически значимо чаще встретившиеся в группах по результатам методики «ЦТО»

Основной стимул	Группа лиц с диагнозами F20 и F21 n = 29	Группа сопоставления n = 34
Мужчина	Тревога**, Слабость**	Приятный человек**, Друзья**, Жизнь**
Женщина	Тревога***, Грубость***, Вспыльчивость***, Боль**, Враги**, Злоба**, Угроза**	—
Мать	Неприятный человек**, Слабость**, Нерешительность**	Доверие***, Привлекательность**, Будущее**
Люди	Унижение***, Неудача***, Зло**, Смерть**, Грубость**, Злоба**, Пассивность**, Горе*	Удовольствие**, Доброжелательность**, Надежда**, Спокойствие**, Друг*, Приятный человек*

Примечание. *** Различия между группами на уровне значимости $p \leq 0,01$. ** Различия между группами на уровне значимости $p \leq 0,05$. * Различия между группами на уровне тенденции $p \leq 0,075$.

Горе, Зло, Грубость, Неуспех» ($p \leq 0,048$), «Идеальный сексуальный партнер — Тревога, Вспыльчивость» ($p \leq 0,004$).

Кроме того, при шизофрении и шизотипическом расстройстве была обнаружена ярко выраженная амбивалентность. По результатам методики «ЦТО» у таких больных значимо чаще (а зачастую и только у них) появлялись пересечения между трудно совместимыми негативными и позитивными словами. В сравнении с группой сопоставления у них чаще встретились следующие связи между стимулами: «Опасность — Доверие» ($p = 0,043$), «Друг — Враги, Грубость, Злоба» ($p \leq 0,039$), «Враги — Праздник» ($p = 0,042$), «Одиночество — Праздник» ($p = 0,008$), «Страх — Спокойствие» ($p = 0,002$). А также пересечения по типу эмоциональной инверсии, когда объединялись эмоционально противоположные стимулы, прямо противоречащие друг другу: «Страх — Праздник» ($p = 0,027$), «Унижение — Праздник» ($p = 0,045$), «Боль — Удовольствие» ($p = 0,043$), «Вспыльчивость — Привлекательность, Счастье» ($p \leq 0,009$), «Грубость — Сочувствие» ($p = 0,039$).

Обсуждение и выводы

Результаты исследования подтвердили ранее полученные данные о том, что при разных формах шизофрении нарушается пропорция полоролевых качеств [5, 11, 13, 17], а психосексуальный профиль в большей степени соответствует женскому [7]. Однако, полученные различия говорят лишь о похожести паттернов поведения таких больных на женские, но не о стойкой идентификации с образом женщины, которой в данном исследовании выявлено не было. Лица с шизофренией и шизотипическим расстройством, согласно полученным результатам, оказались действительно более пассивны в полоролевом взаимодействии, что отчасти сближает их половую роль с социальными представлениями о паттернах женского поведения. Показатель маскулинности, основные различия в недостаточной выраженности которого были обнаружены нами и исследователями ранее [17], свидетельствует преимущественно об активности в социальном контексте, которая при расстройствах шизофренического спектра оказывается недостаточной. Более того, обнаруженный в исследовании феномен трансформированности образа «Я» указывает, что идентичность у некоторых больных и вовсе нестабильна; однако это не было характерно для большинства лиц с эндогенной патологией, как ранее и отмечали исследователи [12].

В самоотношении и полоролевых стремлениях лиц с шизофренией и шизотипическим расстройством было выявлено нежелание быть похожим на кого-либо — не только на мужскую роль, но и на социальные образы в принципе, что может объясняться их отгороженностью от социального мира. Несмотря на стремление некоторых больных к изменениям, согласно полученным результатам, их конечная цель лежит вне социально-

го поля, а полоролевое поведение отличается не только от мужского полоролевого стереотипа, но не соответствует и женскому.

Представляется, что выявленное неприятие мужского и женского образов является отражением неприятия такими больными социального мира, которое отмечали исследователи [18]. Обнаруженное измененное эмоциональное отношение к полоролевым образам отчасти могло явиться и результатом выраженной амбивалентности восприятия при расстройствах шизофренического спектра. При этом в некоторых аспектах, когда больными объединялись темы агрессии, боли, страха и удовольствия, эта двойственность оказалась схожа с эмоциональной инверсией. У больных шизофренией и шизотипическим расстройством не было выявлено признаков деперсонализации окружающих, а все полоролевые образы оказались ярко эмоционально окрашены.

Нами не было обнаружено выраженных искажений в восприятии социальных стереотипов при эндогенной патологии, что несколько отличается от результатов, описанных ранее [11]. Хотя некоторая часть больных и представляла себе мужской образ довольно упрощенно, большинство из них достаточно точно передавали социальные представления о мужском и женском паттернах поведения.

В работе не было выявлено различий в сексуализации полоролевых образов — в этом смысле группы оказались практически идентичны. Не было обнаружено и каких-либо признаков идеального сексуального партнера, привлекательных для той или иной группы. То есть сексуальные предпочтения при шизофрении и шизотипическом расстройстве варьировались, что отражает состав исследованной выборки.

Таким образом, полученные данные показывают, что наличие у испытуемых расстройства шизофренического спектра, независимо от наличия коморбидной парафилии, сочетается с существенным изменением психосексуального профиля. У лиц с шизофренией и шизотипическим расстройством был обнаружен целый ряд нарушений полового самосознания, являющихся значимыми для психологической оценки расстройств сексуального предпочтения [10], а именно: недостаточная выраженность маскулинных качеств, рассогласование с мужской половой ролью, нежелание этой роли соответствовать; в некоторых случаях обнаруживались нестабильность полоролевой идентичности, измененное эмоциональное отношение к полоролевым стереотипам, эмоциональная амбивалентность.

Полученные результаты подтвердили уже существующие данные [4, 7] о том, что такие особенности являются характерными для разных типов течения шизофрении и не всегда связаны с наличием сексуального расстройства, то есть во многом являются результатом психопатологических изменений [8, 9]. Нарушения полового самосознания при разных формах шизофрении могут быть связаны не с ощущением своего несоот-

ветствия мужской половой роли, как происходит при парафилиях, а с незначимостью для них мужского образа. Это следует и из результатов проведенных ранее исследований [4].

Представляется, что в случае шизофрении и шизотипического расстройства психологическая

оценка парафилий должна выстраиваться с пониманием неоднозначности этих признаков, преимущественно с опорой на те нарушения, которые не могут быть объяснены наличием эндогенного расстройства.

Литература

1. Введенский Г.Е. Патогенетические механизмы психосексуальных расстройств // Сексология и сексопатология. — 2003. — № 12. — С.13-16.
2. Гаррабе Ж. История шизофрении. — М., СПб: Психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева. — 2000. — 304с.
3. Дворянчиков Н.В., Носов С.С., Саламова Д.К. Половое самосознание и методы его диагностики. — М.: Флинта, Наука. — 2011. — 216с.
4. Дворянчиков Н.В., Ткаченко А.А., Ипатов М.Ю. Психологические механизмы аномального сексуального поведения у больных шизофренией // Рос. психиатр. журн. — 2001. — № 1. — С.13-17.
5. Каган В.Е. Половая идентичность у детей и подростков в норме и патологии. Автореф. дис. ... докт. мед. наук. — Ленинград. — 1991. — 33с.
6. Кернберг О.Ф. Тяжелые личностные расстройства: стратегии психотерапии. — М.: Независимая фирма «Класс». — 2005. — 464с.
7. Носов С.С., Дворянчиков Н.В. Особенности полового самосознания у мужчин, больных шизофренией // Сексология и сексопатология. — 2003. — № 11. — С.24-31.
8. Ткаченко А.А., Большакова Н.Б. Комплексный подход к диагностике шизофрении у обвиняемых с аномальным сексуальным поведением. Аналитический обзор // Судебно-психиатрическая экспертиза: методические и аналитические материалы. — М.: Институт проблем управления здравоохранением. — 2010. — С.63-94.
9. Ткаченко А.А., Введенский Г.Е., Большакова Н.Б. Первичная диагностика шизофрении у обвиняемых с аномальным сексуальным поведением: Методические рекомендации. — М.: ФГБУ «ГНЦССП им. В.П. Сербского» Минздравсоцразвития России. — 2012. — 23с.
10. Ткаченко А.А., Введенский Г.Е., Дворянчиков Н.В. Судебная сексология. — М.: Бинном. — 2014. — 648с.
11. Biller H.B., Poey K. An exploratory comparison of sex role-related behaviors in schizophrenics and nonschizophrenics // Developmental Psychology. — 1969. — Vol. 1. — P.629.
12. Boulanger M., Dethier M., Gendre F., Blairy S. Identity in schizophrenia: a study of trait self-knowledge // Psychiatry Res. — 2013. — Vol.209. — P.367-374.
13. Kayton R., Biller H.B. Sex-role development and psychopathology in adult males // J. Consult. Clin. Psychol. — 1972. — Vol.38. — P.208-210.
14. Lewine R.R., Thurston-Shoha B.J., Ardery R. Sex, gender, and neuropsychological functioning in schizophrenia // J. Clin. Exp. Neuropsychol. — 2006. — Vol.28. — P.1362-1372.
15. Ljubicic D., Peitl M.V., Pavlovic E., Peitl V. Hereditary predisposition and sexual self-concept in schizophrenia // Psychiatr. Danub. — 2007. — Vol.19. — P.42-48.
16. Rajkumar R.P. Gender identity disorder and schizophrenia: neurodevelopmental disorders with common causal mechanisms? // Schizophr. Res. Treatment. — 2014. Article ID 463757.
17. Sajatovic M., Jenkins J.H., Strauss M.E., Butt Z.A., Carpenter E. Gender identity and implications for recovery among men and women with schizophrenia // Psychiatric Services. — 2005. — Vol.56, N 1. — P. 96-98.
18. Stanghellini G., Ballerini M. Values in persons with schizophrenia // Schizophrenia Bulletin. — 2007. — Vol. 33. — P.131-141.

References

1. Vvedenskiy G.E. Patogeneticheskie mekhanizmy psikhoseksual'nykh rasstroystv [Pathogenetic mechanisms of psychosexual disorders] // Seksologiya i seksopatologiya [Sexology and sexopathology]. — 2003. — N 12. — P.13-16. (In Rus)
2. Garrabe J. Istoriya shizofrenii [History of schizophrenia]. — Moscow, St. Petersburg: Psikhonevrologicheskiy institut im. V.M. Bekhtereva-yu — 2000. — 304p. (In Rus)
3. Dvoryanchikov N.V., Nosov S.S., Salamova D.K. Polovoe samosoznanie i metody ego diagnostiki [Gender self-consciousness and methods of its diagnosis]. — Moscow: Flinta, Nauka. — 2011. — 216p. (In Rus)
4. Dvoryanchikov N.V., Tkachenko A.A., Ipatov M.Yu. Psikhologicheskie mekhanizmy anomal'nogo seksual'nogo povedeniya u bol'nykh shizofreniy [Psychological mechanisms of anomalous sexual behavior in schizophrenics] // Rossiyskiy psikhiatricheskii zhurnal [Russian psychiatric journal]. — 2001. — N 1. — P.13-17. (In Rus)
5. Kagan V.E. Polovaya identichnost' u detey i podrostkov v norme i patologii [Gender identity in children and adolescents in norm and pathology]: Diss. abstract. — Leningrad. — 1991. — 33p. (in Rus)
6. Kernberg O.F. Tyazhelye lichnostnye rasstroystva: strategii psikhoterapii [Severe personality disorders: psychotherapeutic strategies] — Moscow: Nezavisimaya firma «Klass». — 2005. — 464p. (In Rus)
7. Nosov S.S., Dvoryanchikov N.V. Osobennosti polovogo samosoznaniya u muzhchin, bol'nykh shizofreniy [Selfconsciousness peculiarities among mails

- with schizophrenia] *Seksologiya i seksopatologiya* [Sexology and sexopathology]. — 2003. — N 11. — P.24-31. (In Rus)
8. Tkachenko A.A., Bol'shakova N.B. *Kompleksnyy podkhod k diagnostike shizofrenii u obvinyayemykh s anomal'nykh seksual'nykh povedeniyem. Analiticheskiy obzor* [An integrated approach to the diagnosis of schizophrenia in defendants with abnormal sexual behavior. Analytical review] // *Sudebno-psikhiatricheskaya ekspertiza: metodicheskie i analiticheskie materialy* [Forensic psychiatric examination: methodological and analytical materials]. — Moscow: Institut problem upravleniya zdavookhraneniem. — 2010. — P.63-94. (In Rus)
 9. Tkachenko A.A., Vvedenskiy G.E., Bol'shakova N.B. *Pervichnaya diagnostika shizofrenii u obvinyayemykh s anomal'nykh seksual'nykh povedeniyem: Metodicheskie rekomendatsii* [First-time diagnosis of schizophrenia in accused persons with abnormal sexual behavior: evaluation guidelines]. — Moscow: FGBU «GNTsSSP im. V.P. Serbskogo» Minzdravsotsrazvitiya Rossii. — 2012. — 23p. (In Rus)
 10. Tkachenko A.A., Vvedenskiy G.E., Dvoryanchikov N.V. *Sudebnaya seksologiya* [Forensic sexology]. — Moscow: Binom. — 2014. — 648p. (in Rus)
 11. Biller H.B., Poey K. *An exploratory comparison of sex role-related behaviors in schizophrenics and nonschizophrenics* // *Developmental Psychology*. — 1969. — Vol.1. — P.629.
 12. Boulanger M., Dethier M., Gendre F., Blairy S. *Identity in schizophrenia: a study of trait self-knowledge* // *Psychiatry Res.* — 2013. — Vol. 209. — P.367-374.
 13. Kayton R., Biller H.B. *Sex-role development and psychopathology in adult males* // *J. Consult. Clin. Psychol.* — 1972. — Vol. 38. — P.208-210.
 14. Lewine R.R., Thurston-Shoha B.J., Ardery R. *Sex, gender, and neuropsychological functioning in schizophrenia* // *J. Clin. Exp. Neuropsychol.* — 2006. — Vol.28. — P.1362-1372.
 15. Ljubicić D., Peitl M.V., Pavlović E., Peitl V. *Hereditary predisposition and sexual self-concept in schizophrenia* // *Psychiatr. Danub.* — 2007. — Vol.19. — P.42-48.
 16. Rajkumar R.P. *Gender identity disorder and schizophrenia: neurodevelopmental disorders with common causal mechanisms?* // *Schizophr. Res. Treatment.* — 2014. — Vol.2014. Article ID 463757.
 17. Sajatovic M., Jenkins J.H., Strauss M.E., Butt Z.A., Carpenter E. *Gender identity and implications for recovery among men and women with schizophrenia* // *Psychiatric Services.* — 2005. — Vol.56, N 1. — P.96-98.
 18. Stanghellini G., Ballerini M. *Values in persons with schizophrenia* // *Schizophrenia Bulletin.* — 2007. — Vol.3, N 1. — P.131-141.

Сведения об авторах

Демидова Любовь Юрьевна — научный сотрудник лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: demidova.l@serbsky.ru

Введенский Георгий Евгеньевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: vvedenski.g@serbsky.ru

Макарова Тамара Евгеньевна — младший научный сотрудник лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: makarova.t@serbsky.ru

Каменсков Максим Юрьевич — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: kamenskov.m@serbsky.ru

Штарк Лариса Николаевна — старший научный сотрудник лаборатории судебной сексологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: shtark.l@serbsky.ru

Феноменология женских сексуальных переживаний

Ефанова М.Г.¹, Бердников Д.В.², Ткаченко П.В.²

¹ ФБУ «Курская лаборатория судебной экспертизы» Министерства юстиции Российской Федерации,

² ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Резюме. Приводятся данные изучения феноменологии женских сексуальных переживаний. Гипотеза: сексуальные переживания имеют сложную многоуровневую структуру, отражающую сексуальный опыт, с особенностями оценки удовлетворенности и регуляции поведения. Анонимно обследовали 429 женщин в возрасте от 18 до 60 лет (средний возраст — $28,69 \pm 0,42$ лет), 291 (67,83%) замужних и 138 (32,17%) — нет. Средний возраст начала половой жизни $18,22 \pm 0,12$ лет. Оргазм испытывали 365 (85,08%) женщин, а 64 (14,92%) — нет. Использовали авторскую анкету, состоящую из инструкции и перечня 204 признаков, характеризующих эмоции, состояния, качественные описания восприятия. Женщины отмечали признаки, соответствующие их обычным переживаниям во время «обычного» полового акта. Установлено, что сексуальные переживания имеют многоуровневую структуру оценки сексуального опыта в виде соотношения удовлетворенности, сексуального интереса, внутреннего комфорта, стыда, дисфории, интенсивности реагирования, несоответствия ожиданиям, остроты восприятия, физического дискомфорта и неприятия. Их выраженность отражает проявления самооценки, состояний относительно достижения цели и коммуникации с партнером.

Ключевые слова: секс, переживание, феноменология, сексуальный опыт, психические состояния.

Phenomenology of female sexual feelings

Efanova M.G.¹, Berdnikov D.V.², Tkachenko P.V.²

¹Kursk forensic laboratory, Ministry of Justice of the Russian Federation

²Federal state budget educational establishment of higher education Kursk state medical university

Summary. We present data of studying female sexual feelings. Hypothesis: sexual feelings have a complicated multilevel structure reflecting the individual's sexual experience with peculiarities of evaluating satisfaction and regulation of behavior. 429 women aged 18-60 years (mean age — $28,69 \pm 0,42$ years) have been studied, among them 291 (67,83%) were married and 138 (32,17%) were single. The mean age of starting sexual life was $18,22 \pm 0,12$ years. 365 (85,08%) women experienced orgasm, while 64 (14,92%) did not. We used our authorial questionnaire including an instruction and a list of 204 signs characterizing emotions, states, qualitative descriptions of comprehension. The women noted the signs corresponding to their ordinary experience during an ordinary sexual act. Sexual feelings were found to have a multilevel structure of estimating the person's sexual experience presented by the correlation of satisfaction, sexual interest, internal comfort, shame, disphoria, intensity emotional reacting, non-corresponding to expectations, acuity of rectption, physical discomfort and distaste. Their manifestation reflects the expressions of self-relation, of states with regard to attaining the goal and communication with the partner.

Key words: sex, feelings, phenomenology, sexual experience, mental state.

Одной из ключевых составляющих жизни женщин является их сексуальность. При этом у более чем 60 % женщин секс является неотъемлемой частью физического и эмоционального удовлетворения [10]. Невозможность реализации сексуальной функции и дисфункции являются фрустрирующими ситуациями, ухудшающими взаимоотношения партнеров и снижающими качество жизни в целом [16]. Выполняя коммуникативную, репродуктивную и рекреативную функции, сексуальность является системным образованием [2]. Н.И. Айзман считает, что ее структура определяется когнитивным, эмоциональным, телесным, поведенческим и экзистенциальными компонентами [1]. Она базируется на состоянии физического, эмоционального, душевного и социального благополучия и непосредственно выражается в сексе, который чаще всего определяют как совокупность телесных, психологических и социальных процессов и отноше-

ний, в основе которых лежит и посредством которых удовлетворяется либидо [9].

По мере становления сексуальной зрелости данные отношения формируют внутренний сексуальный опыт и картину сексуального здоровья. Проводимые в данном направлении исследования в основном касаются предпочтений, поведенческих проявлений или их нарушений [8; 19; 20]. Отмечается, что женская сексуальность психологична, имеет выраженную индивидуализацию сексуальных переживаний и поведения, а важными компонентами женских сексуальных дисфункций являются личностный и межличностный дистресс [10]. При этом исследования внутренней картины сексуального здоровья подтверждают, что она является системой рациональных представлений, эмоциональных переживаний, а также стратегий поведения, в рамках которой происходит восприятие и оценка собственной сексуально-эротической сферы [17]. Для клиники сексуаль-

ных расстройств данное обстоятельство обуславливает актуальность понимания представленности в самосознании сексуального опыта, соотношения его компонентов и влияния на регуляцию поведения, что позволит правильно определить психотерапевтические мишени и способы терапии. Из этого также следует, что данные вопросы можно раскрыть, опираясь на анализ индивидуальных женских сексуальных переживаний. По мнению Н.Р. Салиховой, именно переживания присутствуют на всех уровнях активности человека и являются составляющей сознания. Соединяясь с личностным смыслом, они выступают чувственной основой других состояний сознания. В непосредственной данности переживания связаны с глубинным содержанием личности. Оусуществляя обратную связь в разных по масштабу открытых регуляторных контурах активности, они сопоставляют и интегрируют результаты жизнедеятельности [14]. На основании вышеизложенного целью данного исследования являлось установление феноменологии, структуры и соотношения элементов женских сексуальных переживаний, возникающих в ходе полового акта, субъективно воспринимаемого как «обычный».

Методы исследования

Объектом исследования являлись 429 женщин в возрасте от 18 до 55 лет (средний возраст — $28,69 \pm 0,42$ лет). Из них 291 (67,83%) состоят в браке, а 138 (32,17%) — нет. Средний возраст начала половой жизни $18,22 \pm 0,12$ лет. Оргазм испытывали 365 (85,08%) женщин, а 64 (14,92%) — нет. Исследование представляет собой анонимный опрос с использованием авторской анкеты, состоящей из инструкции и перечня качеств. Женщинам предлагали вспомнить и отметить на бланке те варианты ответа, которые соответствовали их обычным переживаниям во время «обычного» полового акта.

В алфавитном порядке перечень составили 204 признака, отражающие базовые эмоции, положительные и отрицательные состояния, а также качественные описания восприятия в различных репрезентативных системах [7; 11; 13]. Использовали синонимы, а антонимы не противопоставляли, т.к. вербальные средства описания психических состояний очень разнообразны и в субъективном семантическом пространстве даже в задаваемом контексте они могут иметь различные ассоциативные ряды и значение [13]. Представленность признаков в дихотомических шкалах ограничивало бы ассоциации и сужало возможности исследования. Кроме того, половой акт, субъективно оцениваемый как «обычный», допускает широкую его трактовку, включая наиболее часто практикуемые формы, соответствующие диапазону приемлемости испытуемой [15]. Указание на «обычные» переживания ориентирует женщин отмечать наиболее часто встречаемые признаки, исключая нечто экстраординарное. Заполняя анкету анонимно, женщины обращались к своему

внутреннему сексуальному опыту, проводили некоторое обобщение и эксплицировали его переживание, отмечая признаки. Все это соответствует ключевым условиям организации феноменологических исследований [3].

Полученные результаты подвергли качественному и эксплораторному факторному анализу методом главных компонент по Кайзеру с варимакс-вращением осей. По каждому фактору у всех испытуемых рассчитали индивидуальную нагрузку. Взаимосвязь факторов изучили с помощью корреляционного анализа по Спирмену.

Результаты исследования

Анализ частоты выборов признаков показал неоднородность и большое качественное разнообразие женских сексуальных переживаний, что соответствует имеющимся научным исследованиям [5; 10]. Для их описания женщины используют все предложенные характеристики, исключая только «ужас». Причем результаты напоминают распределение исследуемой выборки по признаку наличия оргазма: эмоционально положительные качества выбираются с частотой 20,05–82,52%, отрицательные состояния с оттенком тоскливости с частотой от 29,84% и меньше, а с частотой менее 19,11% — пониженное настроение с тревожностью, гневом, фрустрацией при достижении цели, дискомфортом, стремлением к спокойствию или разрядке, снижением чувствительности и мотивации.

По результатам факторного анализа выделены 10 факторов переживаний, охватывающих 80,87% дисперсии признаков. Первый описывает 28,49% дисперсии и с разными весовыми нагрузками включает 102 признака (табл. 1).

Он отражает повышенную психическую активность и положительные состояния, связанные с прогнозом и достижением цели (воодушевление, гармоничный, счастье, радость, защищенность и т.д.), коммуникативные (радостный, жизнерадостный, возбуждающий, симпатия, оживленный), интеллектуальные (заинтересованность, зачарованность, удивление) состояния и позитивные оценки восприятия (приятный и т.д.), т.е. переживание психологического сексуального удовлетворения. Это подтверждается преобладанием частоты признаков «удовлетворение» и «удовольствие» в группе оргазмирующих женщин, отличающихся минимальными нагрузками по данному фактору и наименьшим количеством выбираемых переменных.

Второй фактор описывает 7,36% дисперсии (табл. 2) и отражает снижение интереса к сексуальным отношениям, мотивированности, эмоционального реагирования, проявления тоскливости и негивливости, возникающие вследствие фрустрации, т.е. связан с переживанием сексуального интереса.

Третий фактор описывает 9,62% дисперсии (табл. 3). В него входят только положительные характеристики восприятия в различных репрезентативных системах. Они дополняются эмоци-

Таблица 1. Фактор I — Психологическое удовлетворение					
Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Приятный	0,74	Заполненность	0,54	Эластичный	0,44
Радостный	0,73	Сочный	0,54	Вибрирующий	0,44
Воодушевление	0,73	Пыл	0,53	Блаженство	0,44
Жизнерадостный	0,72	Твердый	0,53	Душистый	0,44
Возбуждающий	0,71	Ароматный	0,53	Упоение	0,43
Симпатия	0,71	Вкусный	0,53	Благоговение	0,43
Приятность	0,71	Гибкий	0,53	Томление	0,42
Оживленный	0,70	Умиротворенность	0,53	Пряный	0,40
Заинтересованность	0,69	Упругий	0,52	Успокоенность	0,40
Ритмичный	0,67	Благодарность	0,52	Расслабленность	0,40
Согревающий	0,66	Любовь	0,52	Музыкальный	0,39
Предвкушение	0,66	Взволнованность	0,51	Умиление	0,38
Гармоничный	0,66	Свежий	0,51	Нирвана	0,38
Задор	0,65	Возбуждение	0,51	Звучный	0,37
Насыщенность	0,65	Эйфория	0,51	Спокойствие	0,37
Благожелательность	0,63	Сладкий	0,50	Одуряющий	0,37
Счастье	0,63	Благоуханный	0,50	Беззаботность	0,37
Радость	0,62	Завороженность	0,49	Горячность	0,37
Нежность	0,60	Вдохновение	0,49	Жесткий	0,37
Влажный	0,60	Страстность	0,49	Мускусный	0,36
Восторженность	0,60	Веселье	0,48	Шелковый	0,35
Защищенность	0,60	Безмятежность	0,48	Успокаивающий	0,35
Благодушие	0,59	Одобрение	0,47	Сахарный	0,34
Восторг	0,59	Добродушие	0,47	Азарт	0,34
Выразительный	0,59	Освежительный	0,46	Облегчение	0,33
Благосклонность	0,59	Блестящий	0,46	Беспечность	0,33
Зачарованность	0,58	Громкий	0,46	Фруктовый	0,33
Яркий	0,58	Истома	0,45	Терпкий	0,32
Наслаждение	0,57	Светлый	0,45	Сопереживание	0,32
Впечатлительность	0,56	Удовольствие	0,45	Звонкий	0,32
Восхищение	0,55	Экстаз	0,45	Участливость	0,31
Ощутимый	0,55	Волнение	0,45	Удовлетворение	0,31
Трогательность	0,55	Медовый	0,45	Гордость	0,30
Сладостный	0,55	Мягкий	0,44	Удивление	0,30

Таблица 2. Фактор II — Сексуальный интерес

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Скука	0,73	Невнятный	0,45	Сухой	0,37
Пресный	0,66	Досада	0,45	Бестрепетность	0,35
Жалость	0,64	Неприятный	0,44	Сожаление	0,35
Разочарование	0,61	Безразличие	0,40	Апатия	0,35
Равнодушие	0,60	Удовольствие	-0,41	Недоумение	0,34
Одиночество	0,56	Опустошенность	0,39	Грусть	0,34
Раздражение	0,51	Удовлетворение	-0,39	Страстность	-0,32
Горечь	0,47	Подавленность	0,38	Любовь	-0,30

Таблица 3. Фактор III — Внутренний комфорт

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Сахарный	0,60	Шелковый	0,44	Медовый	0,34
Освежительный	0,57	Успокаивающий	0,44	Пряный	0,33
Звонкий	0,55	Умиление	0,44	Восхищение	0,33
Звнящий	0,55	Тончайший	0,43	Мягкий	0,33
Фруктовый	0,55	Успокоенность	0,43	Завороженность	0,32
Прозрачный	0,55	Ностальгия	0,40	Эластичный	0,32
Музыкальный	0,54	Сочный	0,40	Благоговение	0,32
Светлый	0,53	Участливость	0,39	Зернистый	0,32
Свежий	0,53	Сладкий	0,39	Спокойствие	0,31
Благоуханный	0,52	Гордость	0,38	Одуряющий	0,31
Прохладный	0,50	Добродушие	0,37	Сочувствие	0,31
Душистый	0,48	Блестящий	0,36	Кисло-сладкий	0,30
Звучный	0,45	Одобрение	0,35	Удивление	0,30

Таблица 4. Фактор IV — Стыд

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Стыд	0,66	Болезненность	0,49	Вина	0,37
Настороженность	0,63	Испуг	0,46	Терзание	0,37
Неловкость	0,60	Боязнь	0,46	Сожаление	0,37
Стеснительность	0,56	Брезгливость	0,44	Прерывистый	0,32
Ревность	0,56	Сочувствие	0,43	Ноющий	0,31
Страх	0,55	Напряженность	0,42	Одиночество	0,30
Осторожность	0,54	Замешательство	0,41	Усталость	0,30
Растерянность	0,54	Беспокойство	0,40	Безразличие	0,30
Смущение	0,52	Тугой	0,39	Обида	0,30
Тревога	0,51	Безутешность	0,39		

Таблица 5. Структура V и VI факторов

Фактор V — Дисфория		Фактор VI — Интенсивность реагирования			
Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Злорадство	0,78	Бесстрашие	0,60	Жалобный	0,41
Ненависть	0,78	Антипатия	0,60	Боязнь	0,40
Отчаяние	0,63	Депрессия	0,50	Гнев	0,40
Безучастность	0,53	Безвкусный	0,48	Тихий	0,39
Злость	0,41	Бесчувственность	0,48	Негромкий	0,35
Апатия	0,36	Равнодушие	0,45	Досада	0,35
Кислый	0,33	Апатия	0,45	Возмущение	0,34
Безразличие	0,32	Безрадостность	0,44	Беспокойство	0,34
Печаль	0,31	Бестрепетность	0,42	Неприязнь	0,32
		Печаль	0,42	Безразличие	0,31
		Отвратительный	0,42	Пресный	0,30

Таблица 6. Фактор VII — Несоответствие ожиданиям

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Огорчение	0,67	Гулкий	0,42	Хандра	0,37
Негодование	0,58	Злость	0,40	Гнев	0,37
Возмущение	0,52	Депрессия	0,40	Жалость	0,31
Приторный	0,50	Недоумение	0,39	Изнуренность	0,31
Обида	0,49	Грусть	0,38	Боязнь	0,30
Зависть	0,44	Черствый	0,38		

онально нейтральными состояниями, отражающими достижение цели, снижение мотивированности, и позитивными — удовлетворения. При некоторой ностальгии проявляются положительные и нейтральные коммуникативные состояния, что позволило определить данный фактор как показатель внутреннего комфорта.

Четвертый фактор описывает 8,18% дисперсии и совмещает состояния смущения и вины от осознания предосудительности поступка, т.е. эмоционально негативные состояния с оттенками тоскливости, тревожности и дискомфорта, ревность, сочувствие (табл. 4). Подобное сочетание качеств определило его как переживание стыда.

Пятый фактор описывает 4,21% дисперсии и включает 9 характеристик, отражающих сниженное настроение с оттенком гневливости в коммуникативной сфере (злорадство, ненависть, злость), фрустрацию достижения цели при дискомфорте и тоскливом настроении (отчаяние, печаль), а также снижение сексуальной мотивации и неприятное восприятие (безучастность, апатия, безразличие, кислый) (табл. 5). Следовательно, данный

фактор отражает пониженное настроение с оттенком гневливости — дисфорию.

Шестой фактор описывает 5,79% дисперсии (табл. 5). Он характеризуется снижением психической активности и мотивации (бесстрашие, депрессия, равнодушие, апатия, безрадостность, безразличие, тихий, негромкий, пресный), тревожными и гневными реакциями в коммуникативной сфере (антипатия, отвратительный, боязнь, гнев, возмущение, неприязнь). В данном случае присутствуют состояния фрустрации достижения цели (безвкусный, бесчувственный, бестрепетность, печаль, досада) и дискомфорта (беспокойство), что отражает ограничение интенсивности эмоционального реагирования.

Седьмой фактор описывает 5,06% дисперсии и отражает тоскливое настроение, связанное с не оправдавшимися надеждами, при успехе другого (огорчение, обида, зависть), сопровождающееся депрессивными и гневными реакциями (негодованием, возмущением, злостью, депрессией, недоумением, грустью, хандрой, гневом и т.д.) что позволяет считать его как показатель переживания несоответствия ожиданиям (табл. 6).

Таблица 7. Фактор VIII — Острота восприятия

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Тихий	0,53	Ехидство	0,41	Нетерпение	0,35
Приглушенный	0,52	Терпкий	0,40	Экстаз	-0,36
Негромкий	0,50	Тугой	0,39	Восторг	-0,38
Мускусный	0,44	Прерывистый	0,38		

Таблица 8. Фактор IX — Физический дискомфорт

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Горький	0,50	Вспыльчивость	0,39	Душераздирающий	0,35
Судорожный	0,43	Замешательство	0,39	Неловкость	0,34
Вязкий	0,40	Зернистый	0,38	Кислый	0,33

Таблица 9. Фактор X — Неприятие

Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка	Компонент	Нагрузка
Неприязнь	0,53	Безутешность	0,43	Подавленность	0,36
Безрадостность	0,47	Испуг	0,41	Страх	0,31
Режущий	0,47	Раскаяние	0,39	Расслабленность	-0,31

Восьмой фактор характеризует остроту восприятия — снижение чувствительности (табл. 7). Описывая 4,21% дисперсии, он включает состояния ехидства, нетерпения и с отрицательными значениями — воодушевления при достижении цели (экстаз, восторг).

Девятый фактор отражает 4,38% дисперсии и характеризует неприятное восприятие (горький, судорожный, вязкий), взаимосвязь с проявлением горячности и раздражительности (вспыльчивость), при смятении, внезапной растерянности (замешательство) и неловкости, что определяется как переживание физического дискомфорта (табл. 8).

Десятый фактор описывает 3,58 дисперсии признаков. Он включает сниженное настроение с гневливостью в сфере коммуникации, т.е. враждебное отношение (неприязнь), негативное ощущение (режущий) с тоскливым и тревожным аффектом, отсутствием радости, безутешностью, сожалением по поводу поступка (раскаяние), чувством опасности для жизни (испуг, страх), погруженностью в мир переживаний (подавленность) и отсутствием расслабленности. Соответственно, в нем отражается переживание неприятия партнёра и ситуации (табл. 9).

При этом ни в один из факторов не вошли: подчиненность, исступление, запальчивость, ошеломление, резкий, ярость, астения, уныние, отвращение и скорбь. Данные характеристики в контексте сексуальных переживаний, по-видимому, играют самостоятельную роль и могут приобре-

тать отличающееся от традиционного понимания значение, что требует отдельного исследования.

Анализ корреляций между нагрузками по факторам (при $p < 0,01$) выявляет наличие у них сложных взаимосвязей. Так, психологическая удовлетворенность половым актом связана с высоким сексуальным интересом, принятием происходящего, внутренним комфортом и физическим дискомфортом, переживанием стыда, со снижением остроты восприятия и дисфорических реакций. При этом она не зависит от соответствия ожиданиям и интенсивности реагирования.

Высокий сексуальный интерес связан с ростом удовлетворенности и внутреннего комфорта, усилением физического дискомфорта, остроты восприятия, интенсивности реагирования, соответствия ожиданиям, принятием происходящего, при снижении уровня стыда и дисфории. Переживание внутреннего комфорта сопровождается высокой удовлетворенностью и сексуальным интересом, принятием происходящего, снижением остроты восприятия и интенсивности реагирования, усилением физического дискомфорта, переживанием несоответствия ожиданиям и стыда. Выраженный стыд связан с неприятием происходящего, физическим дискомфортом, дисфорией, снижением сексуального интереса, остроты восприятия и интенсивности реагирования даже при высокой удовлетворенности и внутреннем комфорте.

Дисфорические переживания соотносятся с усилением физического дискомфорта, несоответ-

ствия ожиданиям, стыда и неприятия ситуации при снижении удовлетворенности, сексуального интереса, остроты восприятия, интенсивности реагирования и отсутствии зависимости от переживания внутреннего комфорта. Выраженная интенсивность реагирования при половом акте связана с высоким сексуальным интересом, остротой восприятия, соответствием ожиданиям, принятием ситуации, физическим комфортом, при внутреннем дискомфорте, ослаблении стыда, дисфорических переживаний и отсутствии зависимости от удовлетворенности.

Несоответствие ожиданиям также не связано с удовлетворенностью и сопровождается неприятием ситуации, стыдом, дисфорией, физическим дискомфортом при внутреннем комфорте, снижении сексуального интереса, остроты восприятия и интенсивности реагирования. Острота восприятия соотносится с сексуальным интересом, принятием ситуации, соответствием ожиданиям, физическим комфортом, внутренним дискомфортом, интенсивностью реагирования, низкой удовлетворенностью, ослаблением стыда и дисфории. Физический комфорт сопровождается сексуальным интересом и внутренним дискомфортом, соответствием ожиданиям, принятием происходящего, остротой восприятия и интенсивностью реагирования при низких значениях удовлетворенности, стыда и дисфории. Переживание принятия происходящего при половом акте связано с удовлетворенностью, сексуальным интересом, соответствием ожиданиям, внутренним и физическим комфортом, остротой восприятия и интенсивностью реагирования при снижении проявления стыда и дисфории.

Таким образом, установлено, что в самосознании женщин сексуальные переживания характеризуются количественным и качественным разнообразием, имеют сложную многоуровневую структуру. В их основе лежит оценка процессов восприятия, эмоции, сложные чувства и состояния, в которых отражаются эмоциональный фон и оттенки настроения в процессе полового акта, особенности прогнозирования достижения цели и оценки полученного результата, интеллектуальные и коммуникативные аспекты. Данные переменные на более высоком уровне могут описываться как минимум десятью факторами: психологической удовлетворенностью, сексуальным интересом, внутренним комфортом, стыдом, дисфорией (гневливостью), интенсивностью эмоционального реагирования, несоответствием ожиданиям, остротой восприятия, физическим дискомфортом и неприятием. Их взаимосвязи отражают сложные соотношения переживаний в ходе полового акта, т.е. индивидуальный сексуальный опыт, демонстрируя проявления мотивированности, оценки собственного состояния и регуляции поведения, ситуации и партнёра, прогноза достижения цели и полученного результата, самооотношения.

С одной стороны, это соответствует представлениям Л.Р. Фахрутдиновой о том, что переживания — это сложное составное целое, реализую-

щее интегрирующую функцию и являющееся промежуточным звеном во взаимоотношениях психических процессов и состояний [18]. В том же, как человек переживает, пытается влиять на свое переживание, участвовать в нем, отражается его личность [4]. С другой, — подтверждает исследования сексологов и психиатров, отмечающих психологическую сложность и многогранность женских сексуальных переживаний и, соответственно, их уязвимость [5]. Например, содержательное наполнение фактора психологического удовлетворения показывает, что при удовлетворенности у женщин на первый план выступают сложные коммуникативные состояния, т.е. направленность на партнера. В его основе лежит самое большое количество переменных, включающих позитивные оценки восприятия и достигнутой цели.

Можно предположить, что сексуальное удовлетворение женщин в их внутреннем опыте напрямую связано со взаимоотношениями с партнером и по своей сути является частью коммуникативного акта. Это соответствует современным представлениям сексологов о том, что доставляемое сексом удовольствие — это не столько источник наслаждения, сколько средство выражения отношений, элемент коммуникации [6]. Нарушение этой коммуникации может быть основой и проявлением социально-психологической формы сексуальной дисгармонии [10]. Одновременно соотношение данного фактора с другими демонстрирует независимость удовлетворения от ожиданий и интенсивности эмоциональных реакций, а также прямую связь с усилением переживания стыда, т.е. негативной оценкой самой себя в связи с поведением во время полового акта. Как известно данное переживание связано с моралью и формируется в процессе развития через реакции значимых других. Видимо такое сочетание отражает интимность сексуальной сферы человека. В тоже время чрезмерно выраженный стыд может сопровождать снижение сексуального интереса и остроты восприятия, физический дискомфорт, неприятие происходящего и дисфорию. Понимание подобных механизмов позволяет их использовать для определения мишеней и способов психотерапевтического воздействия. Однако данные вопросы требуют дальнейших научных изысканий.

Результаты данного исследования отражают представленность в самосознании женщин их индивидуального сексуального опыта. В дальнейшем они могут способствовать пониманию процессов его становления, а также лежащих в его основе факторов и их влияния на регуляцию сексуального поведения при условии наличия и отсутствия оргазма. Это актуально не только для научных исследований, но и для практического применения в области сексологии и психотерапии. Они также могут использоваться для разработки диагностического инструментария в области клинической психологии и для целей судебной психологической экспертизы потерпевших по делам об изнасиловании.

Выводы

1. Женские сексуальные переживания представлены сложной многоуровневой структурой оценки собственного сексуального опыта с отражением удовлетворенности, самоотношения и особенностей регуляции сексуального поведения.

2. В феноменологии женских сексуальных переживаний представлены, как минимум, десять имеющих сложные взаимосвязи факторов: психологическая удовлетворенность, сексуальный инте-

рес, внутренний комфорт, стыд, дисфория (гневливость), интенсивность реагирования, несоответствие ожиданиям, острота восприятия, физический дискомфорт и неприятие.

3. Содержательно практически каждый фактор сексуальных переживаний включает оценку психических процессов, эмоций и состояний. При этом состояния отражают оценки вероятности получения результата, мотивированности и достигнутой цели, общую комфортность, интеллектуальные и коммуникативные аспекты.

Литература

1. Айзман Н.И. Структурно-функциональный анализ сексуальности // Сибирский педагогический журнал. — 2009. — № 9. — С.275–285.
2. Билич Г.Л. Справочник по сексологии [Текст]. — М.: Изд-во Оникс. — 2007. — 624с.
3. Бурлакова Н.С., Олешкевич В.И. Феноменологический метод в психологии: движение к адаптации в духе позитивизма или к развитию? // Консультативная психология и психотерапия. — 2017. — Том25. — С.8–27. doi:10.17759/spp.2017250102
4. Васильюк Ф.Е., Карягина Т.Д. Личность и переживание в контексте экспириентальной психотерапии // Консультативная психология и психотерапия. — 2017. — Т.25. — С.11–32. doi: 10.17759/spp.2017250302
5. Ворник Б.М. Женская сексология и сексопатология. 2-е изд. — М.: ГЭОТАР-Медиа. — 2017. — 432с.
6. Девярых С.Ю. Социокультурные основания сексуальности: монография / Науч. ред. В.А. Сонин. — Смоленск: Изд-во СмолГУ. — 2009. — 164с.
7. Ильин Е.П. Психофизиология состояний человека. — СПб.: Питер. — 2005. — 412с.
8. Исаев Д.Д., Субкевич Д.И. Факторы, связанные с сексуально-эротической удовлетворенностью женщин // Педиатр. — 2013. -Т.IV. — С.89–91.
9. Кащенко Е.А., Агарков С.Т. Сексуальность в цивилизации: социогенез сексуальности. — Изд-во: Издательские решения. — 2015. — 562с.
10. Коган М.И., Перехов А.Я. Женские сексуальные дисфункции. — М.: Практическая медицина. — 2011. — 206с.
11. Колбенева М.Г., Александров Ю.И. Органы чувств, эмоции и прилагательные русского языка: Лингво-психологический словарь. Ин-т психологии РАН. — М.: Языки славянских культур. — 2010. — 368с.
12. Лазариди М.И. Психические состояния в полевом описании: номинативно-функциональный аспект: Монография. — М.: Издательство Московского психолого-социального института; Воронеж: Издательство НПО «МОДЭК». — 2010. — 352с.
13. Менделевич В.Д. Психология девиантного поведения. Учебное пособие. — СПб.: Речь. — 2008. — 445с.
14. Салихова Н.Р. Контекстуально-уровневый подход к переживанию // Ученые записки Казанского университета. — 2011. — Т.153. — С.78–88.
15. Сидоров П.И., Дерягин Г.Б. Сексуальное поведение и насилие: Монография. — М.: МЕДпрессинформ. — 2007. — 272с.
16. Тагильцева, А.В. Переживание кризиса болезни женщинами с сексуальными дисфункциями // Вестник СПбГУ. Сер. 12. — 2010. — Вып.1. — С.125–130.
17. Тагильцева А.В. Внутренняя картина сексуального здоровья у женщин с сексуальными дисфункциями: автореф. дис. ... канд. психол. наук. — СПб. — 2010. — 24с.
18. Фахрутдинова Л.Р. Психология переживания человека. — Казань: Изд-во Казан. гос. ун-та. — 2008. — 676с.
19. Хащенко Е.П., Уварова Е.В. Сексуальное функционирование женщины в браке в разные возрастные периоды // Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. — 2013. — № 31. — С.121–126.
20. Assessment of Female Sexual Dysfunction: A Review and Proposal for a Standardized Screener / A. Giraldo [et al.] // J. Sex Med. — 2011. — Vol. 8. — P.2681–2706.

Сведения об авторах

Ефанова Марина Геннадьевна — государственный судебный эксперт, ФБГУ «Курская лаборатория судебной экспертизы» Министерства юстиции Российской Федерации. E-mail: efanova.mari-na@ya.ru

Бердников Дмитрий Валериевич — д.м.н., заведующий лабораторией сенсорных систем и психофизиологии, НИИ физиологии ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: berdnikov@rambler.ru

Ткаченко Павел Владимирович — д.м.н., доцент, проректор по научной работе и инновационному развитию ФГБОУ ВО «Курский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации. E-mail: PWTkachenko@rambler.ru

Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов

Киссин М.Я.¹, Халезова Н.Б.^{1,2}, Гибитова Е.А.¹, Тарнорутская А.В.¹, Иванов А.Н.²

¹ ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П. Павлова»,

² СПбГБУЗ «Центр по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями»

Резюме. Целью исследования являлось изучение аддиктивного потенциала прегабалина у длительно принимающих его ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов. Проводилось кросс-секционное исследование в Санкт-Петербургском Центре по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями. Обследована когорта из 572 ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов. 96 больных (16,8% среди всей когорты) употребляли прегабалин. 34 пациента из 96 согласились на участие в исследовании. У 23 из 34 обследованных ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов диагностирован также синдром зависимости от прегабалина. Группой риска зависимости от прегабалина являются люди с опиоидной зависимостью и наличием психоорганического синдрома различного генеза (токсического, посттравматического, инфекционного). У 11 из 34 больных было зарегистрировано применение прегабалина с терапевтической целью в схемах самолечения синдрома отмены опиоидов.

Ключевые слова: синдром зависимости от опиоидов, прегабалин, ВИЧ-инфекция, синдром отмены опиоидов.

Pregabalin use in HIV-infected patients with opioid dependence syndrome

Kissin M.Ya.¹, Khalezova N.B.^{1,2}, Gibitova E.A.¹, Tarnorutskaya A.V.¹, Ivanov A.N.²

¹ First St. Petersburg State Medical University named akad. I.P.Pavlov, Saint-Petersburg, Russia

² Center for Prevention and Control of HIV and infectious diseases, Saint-Petersburg, Russia

Summary. The purpose of the current study was to identify an abuse potential of pregabalin in HIV-infected patients with opioid use disorder long time using pregabalin. A cross-sectional study was performed at the St. Petersburg Center for the prevention and control of HIV and infectious diseases. A cohort of 572 HIV-infected patients with opioid use disorder was examined. 96 patients (16,8% of the entire cohort) used pregabalin. 34 of them agreed to participate in the study. The pregabalin addiction was diagnosed in 23 of 34 observed HIV-infected patients with opioid dependence. People with opioid dependence and presence of organic brain damage of various genesis (toxic exposure, neurological consequences of trauma or infection) are at risk of development of pregabalin dependence. The use of pregabalin with for self-medication of opioid withdrawal was registered in 11 patients.

Key words: opioid dependence, pregabalin, HIV infection, opioid withdrawal.

В последнее время лекарственный препарат прегабалин стал одним из наиболее популярных психотропных средств. Он зарекомендовал себя как весьма эффективное средство в лечении болевого синдрома различного генеза: постгерпетической невралгии, фибромиалгии, диабетической нейропатии и др. [44]. В психиатрии он занимает прочную нишу в лечении тревожных расстройств (генерализованное тревожное расстройство и социофобия) и парциальной эпилепсии [10, 19]. Кроме того, был продемонстрирован определённый терапевтический потенциал прегабалина в стратегии аугментации при терапии обсессивно-компульсивного расстройства [16], посттравматического стрессового расстройства, шизофрении, биполярной мании и большой депрессии [39, 42]. В некоторых исследованиях указывается, что прегабалин является потенциальным сон-модулирующим агентом, улучшающим глубину и продолжительность сна [31].

По механизму действия он является пресинаптическим модулятором высвобождения возбужда-

ющих нейромедиаторов, предотвращая в перевозбужденных нейронах чрезмерное высвобождение некоторых возбуждающих аминокислот (в первую очередь — глутамата). Кроме того, имеются данные о том, что механизм действия прегабалина связан с влиянием на секрецию нейропептидов — субстанции Р и пептида, кодируемого геном кальцитонина (CGRP). Прегабалин не активен по отношению к ГАМК, опиоидным и бензодиазепиновым рецепторам, не тропен к рецепторам серотонина и не ингибирует обратный захват серотонина или норадреналина [50]. Вместо этого он селективно присоединяется к α^2 - δ -субъединице потенциалзависимого кальциевого канала, где изменяет вход кальция в нейрон, за счет чего он и тормозит релиз глутамата, причем эта связь, по крайней мере, в три раза сильнее, чем связь с габапентином [50].

По своему действию прегабалин относится к противотревожным, антиэпилептическим и анальгетическим средствам, и в противовес традиционным методам детоксикации [8, 12, 14, 17,

24, 25, 26, 29, 32, 33, 37, 49, 51], был неоднократно предложен для лечения аддитивных состояний, где также показал высокую эффективность. Исследования применения прегабалина при алкогольной зависимости продемонстрировали положительные результаты при лечении синдрома отмены [23, 34], а также имеются предварительные доказательства его эффективности для предотвращения рецидивов и стабилизации ремиссии [3, 35, 36].

Так, в двойном слепом плацебо-контролируемом рандомизированном исследовании по применению прегабалина для терапии синдрома зависимости от алкоголя 100 больных алкоголизмом после купирования синдрома отмены были рандомизированы в две группы. Больные основной группы (50 человек) получали прегабалин (150 мг на ночь) в течение 3 месяцев, в то время как пациенты контрольной группы (50 человек) — плацебо. Результаты исследования свидетельствуют о том, что прегабалин в дозе 150 мг/сутки в сочетании с наркологическим консультированием является эффективным методом терапии алкогольной зависимости и демонстрирует хорошую переносимость [5].

В другом, открытом исследовании на 15 пациентах было установлено, что для больных, прошедших алкогольную детоксикацию, прегабалин был эффективен в качестве поддерживающей терапии алкогольной зависимости. В средней дозе 262,2 мг/день (150-450 мг/день) в течение 16 недель он назначался перорально. Из 15 пациентов 10 человек успешно завершили лечение и поддерживали стойкую ремиссию, в остальных 5 случаях наблюдался рецидив [35].

В рандомизированном двойном слепом исследовании сравнивалась эффективность прегабалина и налтрексона в поддерживающей терапии алкогольной зависимости. В исследовании приняли участие 59 пациентов. 31 пациент получал терапию прегабалином в средней дозе 275,8 мг/день (150-450 мг/день) в течение 16 недель. 28 пациентов получали налтрексон в дозе 50 мг/день в течение 16 недель. Пациенты, получающие прегабалин, сохраняли трезвость более длительно, чем пациенты, получающие налтрексон [36].

В рандомизированном простом слепом исследовании проводилось сравнение эффективности прегабалина, тиаприда и лоразепама для купирования синдрома отмены алкоголя. В группе прегабалина (37 человек) пациенты получали препарат в дозе до 450 мг/день. В группе тиаприда (37 человек) — препарат в дозе до 800 мг/день. В группе лоразепама (37 человек) — препарат в дозе до 10 мг/день. Все группы показали существенную редукцию симптомов синдрома отмены алкоголя. Количество участников, завершивших терапию синдрома отмены, была выше в группе прегабалина [34].

В ходе открытого клинического испытания была показана эффективность применения прегабалина в лечении синдрома отмены этанола. Группа из 40 человек получала прегабалин в сред-

ней дозе 289 мг/день (200-450 мг/день) в течение 7 дней с постепенным уменьшением дозы препарата на протяжении последующих 7 дней до полной его отмены. Была обнаружена значительная редукция симптомов отмены алкоголя [22].

Кроме того, проводились исследования, в ходе которых оценивалась эффективность прегабалина для купирования синдрома отмены опиоидов при опиоидной зависимости.

Тридцать четыре больных с синдромом отмены опиоидов были случайным образом распределены в две группы. Пациентам 1-й группы (19 человек) назначался прегабалин в дозе до 600 мг/сут в течение 6 суток. Пациентам 2-й группы (15 человек) — клонидин до 600 мкг/сут за тот же период. Пациенты обеих групп получали идентичную симптоматическую терапию: базовую — доксисамин 30 мг/сут, и симптом-регулируемую (по требованию) — кеторолак, лоперамид, метоклопрамид, нафазолин и феназепам. В группе прегабалина терапию синдрома отмены опиатов завершили 15 (79%) человек, в группе клонидина — 7 (47%). В группе клонидина чаще назначалась симптоматическая терапия кеторолаком: 60,5±8,2 мг против 36,0±7,8 мг в группе прегабалина. Общая частота побочных эффектов между двумя группами больных не различалась (прегабалин — 73,7%, клонидин — 73,3%). Но при этом в группе прегабалина были значительно менее выражены астения и центрально-угнетающее действие (16% против 47% больных), что могло обусловить более высокую комплаентность больных [4].

Прегабалин также отказался эффективным средством при терапии зависимости от бензодиазепинов [9], причем в результате лечения наблюдалось улучшение когнитивных функций [40].

Была изучена эффективность и безопасность прегабалина в терапии синдрома отмены бензодиазепинов в течение 3 месяцев и более на 15 пациентах с аффективными расстройствами и сопутствующим синдромом зависимости от бензодиазепинов. В начале исследования отмечался значительный уровень тревоги и депрессии. В результате терапии средние баллы по шкалам тревоги и депрессии снизились на 53,2 и 51,5% соответственно, в то же время средний балл по шкале когнитивных функций MMSE увеличился на 9,4% [41].

Суммарно, анализируя литературные данные, представляется возможным сформулировать следующие позитивные аспекты применения прегабалина:

- 1) Доказана его эффективность при различных психических расстройствах, при которых тревога является основным проявлением расстройства [2, 3].
- 2) Безопасность и хорошая переносимость, по крайней мере, в дозах до 600 мг/день [30].
- 3) Редкое взаимодействие с другими лекарственными препаратами и отсутствие влияния на систему цитохрома P450.
- 4) Хорошая переносимость пациентами с малым количеством проходящих побочных эффек-

тов. Так, например, увеличение веса беспокоило 7% пациентов, использовавших прегабалин после 2-12 месяцев лечения [11].

Но, тем не менее, недавние исследования указывают на возможные ограничения применения прегабалина: так, несмотря на все преимущества, в литературе имеется ряд отчетов о клинических случаях, демонстрирующих наличие у него определённого аддиктивного потенциала [7, 13, 20, 22, 26, 27, 28, 37, 43, 45].

Существует риск злоупотребления прегабалином, в особенности при наличии алкогольной или наркотической зависимости в анамнезе [6, 47]. Контролируемые клинические исследования с вовлечением 5500 пациентов продемонстрировали, что 4% пациентов, принимавших прегабалин, против 1%, принимавших плацебо, начали злоупотреблять препаратом. Более того, последовавшая резкая или быстрая отмена прегабалина вызывала у некоторых пациентов бессонницу, тошноту, головную боль или диарею, что было расценено как синдром отмены [46]. Между тем, такой побочный эффект как вероятность злоупотребления прегабалином, как правило, не указывается в инструкции по его применению.

Обсуждение употребления прегабалина является популярной темой среди людей с синдромами зависимости от психоактивных веществ (ПАВ) на различных форумах в Интернете. Распространяется информация о его употреблении для достижения эйфории с описанием доз и возможных эффектов. Прегабалин описывается как «идеальное психотропное вещество» для рекреационного использования с целью достижения специфических психических состояний, в частности, таких, как алкоголь/бутират/бензодиазепин-подобные эффекты, эмпагогенные эффекты при декстрометорфан-подобной диссоциации, а также для преодоления синдрома отмены опиатов. Злоупотребление прегабалином в большинстве случаев происходит посредством перорального употребления, хотя имеются единичные данные о внутривенном и ректальном его введении, а также о курении через «парашют». Толерантность, как сообщалось, может развиваться довольно быстро и быстро исчезнуть после прекращения приема препарата. Люди, экспериментирующие с прегабалином, могут быть описаны как «лица с анамнезом рекреационного полинаркотического злоупотребления» [45]. Типично, что дозировка, описываемая на форумах, несомненно превышает максимальную терапевтическую дозу в 600 мг/день (к примеру, описывают употребление 5 г прегабалина в день). Если прегабалин воспринимается людьми с синдромами зависимости от ПАВ как действующая замена для наркотиков, это может стать поводом для беспокойства.

В Шведском национальном регистре нежелательных лекарственных реакций (SWEDIS) за период с 1980 по 2009 год было обнаружено 198 отчетов о злоупотреблении или зависимости, из которых 16 связаны с прегабалином. В данных случаях максимальные дневные дозы прегабалина ва-

рировали от 300 до 4200 мг (в среднем составляли 1000 мг), в большинстве случаев принимаемые однократно. 6 отчетов были закодированы как «злоупотребление наркотиками» и включали одного пациента, который вводил прегабалин после растворения его в воде, и 1 пациента, который назально вдыхал препарат после раздавливания содержимого капсул. Некоторыми пациентами было описано возникновение чувства эйфории или «хорошего бензодиазепинового эффекта». Четыре отчета были закодированы как «передозировка»: в этих случаях пациенты рассказывали о попытках наркотизации прегабалином или описывали эффект, похожий на «амфетаминный трип» с эйфорией. Два случая были закодированы как «зависимость»: пациенты описывали чувство эйфории и были госпитализированы для детоксикации. Два случая были закодированы как «повышение толерантности»: в этих случаях пациенты повышали принимаемые дозы выше максимальной рекомендованной (1200 и 3000 мг/день) из-за ослабления эффекта. Один случай был закодирован как «наркотическая зависимость»: пациент описывал чувство эйфории и ощущение полета. Последний случай был закодирован как «усиление интоксикации»: пациент рассказывал об использовании прегабалина для потенцирования эффекта алкоголя. Из 16 клинических случаев 13 включали анамнез зависимости от ПАВ в прошлом или настоящем, 2 пациента сообщили о продаже части прописанных препаратов на черном рынке. Клинические показания, по поводу которых был прописан прегабалин, в большинстве случаев были неизвестны, хотя 5 случаев докладывали о неспецифичной тревожности, и 1 случай — о неспецифической боли и генерализованном тревожном расстройстве [42].

Кроме того, в редких случаях прием прегабалина связывается с идиосинкразической гепатотоксичностью [18, 47].

По данным анализа амбулаторных карт, в Санкт-Петербургском Государственном Центре СПИД (Центр СПИД) к октябрю 2017 года 189 пациентов принимали прегабалин. Все эти больные имели сопутствующие синдромы зависимости от опиоидов, и регулярно являлись на прием к врачу-психиатру-наркологу (порой даже чаще, чем рекомендовано) за рецептурными бланками, поэтому вопрос возможного злоупотребления прегабалином является актуальным для данного контингента.

Цель исследования

Изучение аддиктивного потенциала прегабалина у длительно принимающих его ВИЧ-инфицированных больных с синдромами зависимости от опиоидов.

Материалы и методы

Обследование проводилось в Санкт-Петербургском Государственном Центре по про-

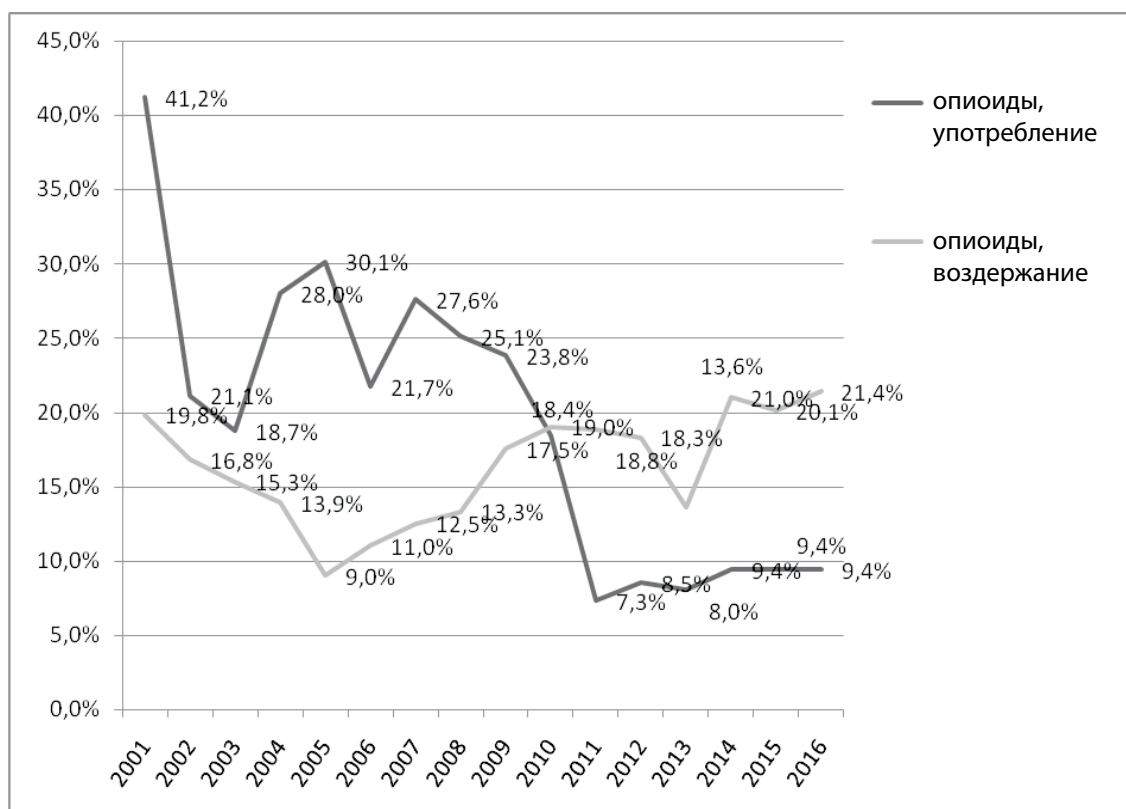


Рис.1. Синдромы зависимости от опиоидов на первичном приеме у врача-психиатра-нарколога Санкт-Петербургского Центра по профилактике и борьбе со СПИД и инфекционными заболеваниями в 2001-2016 гг.

филаксии и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями (Центр СПИД) с ноября 2016 по февраль 2017 года. Критериями включения служили: прием прегабалина в момент обследования (обследовались пациенты, приходившие к врачу-психиатру-наркологу за рецептом на прегабалин), а также добровольное согласие больного на участие в исследовании.

За период проведения обследования (с ноября 2016 года по февраль 2017 года) к психиатру-наркологу явилось 572 больных с синдромом зависимости от опиоидов (метадон). Из них 96 (16,8%) больных принимали прегабалин с различной регулярностью (от эпизодического до постоянного приема). Из этих 96 дали согласие на участие в исследовании 34 (35,4%) больных. В ходе исследования были выделены две группы: с зависимостью от прегабалина — 23 человека, и без зависимости — 11 человек.

Была составлена анкета исследования, направленная на получение социально-демографических и анамнестических сведений, данных клинического психиатрического обследования и экспериментально-психологического обследования.

С пациентами проводилась беседа с целью оценки как динамики опиоидной зависимости, так и поведения в отношении потребления прегабалина (цель, срок, режим, дозы потребления). Подробно изучалась амбулаторная карта Центра

СПИД с целью оценки соматического состояния больного, уровня приверженности к антиретровирусной терапии (АРВТ), критики к состоянию. Для выявления синдрома зависимости от прегабалина были применены исследовательские диагностические критерии синдрома зависимости МКБ-10. Дополнительно использовалась шкала краткой оценки психического состояния — MMSE (Mini-Mental State Examination) [21]. Кроме того, пациенты заполняли опросник — модифицированную методику изучения мотивов употребления наркотиков, разработанную Аксютин И.В. [1]. В данной методике степень проявления силы мотивов свидетельствует об отсутствии или наличии склонности к употреблению психоактивных веществ, либо предполагает возможную зависимость от ПАВ. Вопросы в опроснике были модифицированы для оценки мотивов употребления прегабалина.

Статистическая обработка данных проводилась с помощью пакета статистических программ Statistica 10.0 (Statsoft Inc., США). Для всех количественных показателей рассчитывались средние и среднеквадратические отклонения (SD). Для качественных показателей приведены частоты и доли в процентах. Для оценки нормальности распределения проводился тест Шапиро-Уилкса, все полученные данные не подходили под нормальное распределение. В связи с этим для сравнения сред-

них использовался непараметрический критерий Манна-Уитни для двух независимых выборок. Для сравнения долей использовался точный критерий Фишера. Различия принимались статистически значимыми при уровне значимости менее $p < 0,05$.

Дизайн исследования: кросс-секционное.

Результаты исследования

1. Частота встречаемости синдрома зависимости от опиоидов у ВИЧ-инфицированных больных Санкт-Петербурга в 2001-2016 годах

Нами была проанализирована частота встречаемости синдрома зависимости от опиоидов среди всех ВИЧ-инфицированных больных, являющихся на первичный прием к врачу-психиатру-наркологу Центра СПИД (Рис.1).

Обнаружилось, что в течение 16 лет в структуре первичной посещаемости кабинета врача-психиатра-нарколога (всего проанализировано 13328 человек) наблюдается тенденция к снижению числа пациентов, активно употребляющих опиоиды (41,2% в 2001 году против 9,4% в 2016 году). В то же время количество больных с синдромом зависимости от опиоидов, находящихся в ремиссии, оставалось относительно стабильным (19,8% в 2001 году против 21,4% в 2016 году). В 2016 году к психиатру-наркологу первично обратились 1208 больных. В структуре первичных обращений гораздо чаще являлись пациенты, находящиеся в состоянии опиоидной ремиссии (258 человек (21,4%)), нежели активно употребляющие опиоиды (113 человек (9,4%)) ($p < 0,05$). В структуре опиоидной наркомании среди обращающихся в Центр СПИД в последние годы преобладала зависимость от метадона. За последние 2 года героиновые наркоманы практически исчезли из поля зрения врача-психиатра-нарколога, за 2016-2017 гг. на прием к врачу-психиатру-наркологу Центра СПИД являлись лишь 4 человека, употребляющие героин.

2. Общая характеристика выборки

Обследовано 34 больных с синдромом зависимости от опиоидов, употребляющих прегабалин: 22 (64,7%) мужчин и 12 (35,3%) женщин. Средний возраст составил $37,0 \pm 4,2$ лет. Все обследованные больные относились к низко социальным слоям населения. Социально-демографическая характеристика выборки указана в таблице 1.

Семнадцать (50%) были безработными, работающие же 17 (50%) занимались низкоквалифицированным трудом. Образование у больных было максимум средним (у 28 (82,3%)). 24 (70,6%) больных имели криминальное прошлое.

Большинство пациентов (22 человека — 64,7%) находились на 4А стадии ВИЧ-инфекции, которая характеризуется вторичными проявлениями ВИЧ-инфекции. На 3 стадии — 1 человек (2,9%), на

4Б — 6 человек (17,7%), на 4В — 3 человека (8,8%), на стадии СПИД — 1 человек (2,9%). (Рис.2)

Путь передачи ВИЧ во всех случаях был парентеральный: такое заключение было сделано в соответствии с комментариями больных и на основании наличия сопутствующих гемоконтактных инфекций у большинства больных (30 (85%)) (табл. 2).

У более чем половины исследуемой выборки (20 человек — 58,8%) отмечена сниженная критика к ВИЧ-инфекции, у 4 человек — отсутствие критики (11,8%). Гипо- и анозогнозия оценивалась на основе устных комментариев больных и

Таблица 1. Социально-демографические характеристики

Образование	Неполное среднее — 6 (17,7%) Среднее специальное — 10 (29,4%) Среднее — 18 (52,9%)
Наличие работы	Есть — 17 (50,0%) Безработные — 17 (50,0%)
Давность безработицы	$16,4 \pm 14,4$ (0,25-48) месяцев
Наличие семьи	Одинокое — 2 (5,9%) Проживание в семье — 22 (64,7%) Дети в составе семьи — 10 (29,4%)
Судимости	Есть судимость — 24 (70,6%) Нет судимостей — 10 (29,4%)

Таблица 2. Частота вирусных гепатитов у обследованных больных

Сопутствующие хронические вирусные гепатиты (ХВГ)	Частота
ХВГС	23 (67%)
ХВГВ	3 (9%)
ХВГВ + ХВГС	2 (6%)
ХВГВ + ХВГС + ХВГД	1 (3%)
Нет ХВГ	5 (15%)



Рис. 2. Стадии ВИЧ-инфекции у обследованных больных

записей врачей-инфекционистов в истории болезни. Больные с отсутствием критики не посещали Центр СПИД, отказывались от приема антиретровирусной терапии (АРВТ), наблюдались у врача-психиатра-нарколога, к которому являлись на прием лишь за рецептурными бланками на прегабалин.

21 человек (61,8%) принимали высокоактивную антиретровирусную терапию (ВААРТ), из которых 11 человек (32,4%) прерывали терапию, 10 (29,4%) — принимали постоянно. 13 пациентов (38,2%) не принимали ВААРТ из-за нежелания.

На момент опроса 19 человек (55,9%) активно употребляли наркотики, 15 человек (44,1%) находились в ремиссии. Основным аддиктивным веществом был метадон. Других опиоидов в структуре активного потребления не было. В двух случаях активной полинаркомании пациенты сочетали прием метадона с алкоголем (1 случай) и каннабиоидами (гашиш) (1 случай). (Табл. 3)

Таблица 3. Синдромы зависимости от психоактивных веществ у обследованных больных.

Диагноз по МКБ-10	Частота
F11.24 Синдром зависимости от опиоидов, активное употребление	17 (50,0%)
F11.20 Синдром зависимости от опиоидов, ремиссия	13 (38,2%)
F19.24 Полинаркомания, активное употребление	2 (5,9%)
F19.20 Полинаркомания, ремиссия	2 (5,9%)

Средний стаж наркотизации опиатами составил $19,0 \pm 4,1$ (8-25) лет. Максимальная продолжительность ремиссии в среднем — $2,6 \pm 1,5$ (0,25-6) лет. Средняя продолжительность ремиссии в настоящее время составила — $9 \pm 9,8$ (0,5-24) месяцев.

3. Клиническая картина зависимости от прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромами зависимости от опиоидов

Из 34 обследованных больных, принимавших прегабалин, в качестве причины первичного приема прегабалина 22 пациента (64,7%) назвали совет третьих лиц, 8 (23,5%) — предписание врача, 4 (11,8%) — собственную инициативу.

13 пациентов (38,2%) сочетали употребление прегабалина с наркотиками, из которых 11 человек (32,4%) сочетали препарат с метадоном, а 2 (5,9%) — с метадоном и алкоголем. 21 пациент (61,8%) не сочетали прием прегабалина с наркотиками.

В качестве финансового источника для покупки прегабалина 22 человека (64,7%) назвали официальный заработок, 4 (11,8%) — неофициальный заработок, 8 (23,5%) — брали деньги у третьих лиц (например, у родителей).

Наиболее значимыми для пациентов лечебными эффектами от приема прегабалина являлись:

терапевтический эффект в отношении синдрома отмены ПАВ и постабстинентных расстройств (почти 60%) и анальгетический (Табл.4). Интоксикацию прегабалином они сравнивали с эйфорией, вызываемой приемом алкоголя или оксидирующего.

Таблица 4. Эффекты прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов

Эффекты прегабалина	Частота
Терапевтический эффект в отношении синдрома отмены ПАВ и постабстинентных расстройств	58,8%
Анальгетический	41,2%
Активизирующий	29,4%
Противотревожный	23,4%
Снотворный	20,6%
Нормотимический	20,6%
Эйфоризирующий	20,6%

В ходе исследования были выделены две группы: с доказанной зависимостью от прегабалина — 23 (67,7%) человека, и без зависимости — 11 (32,4%) человек. Наличие или отсутствие зависимости от прегабалина оценивалось с помощью исследовательских диагностических критериев МКБ-10. Согласно критериям МКБ-10, чаще всего у пациентов обнаруживался факт повышенной поведенческой активности, например, для поиска рецепта на прегабалин (73,5%), обсессивное и компульсивное влечение к приему прегабалина (58,9%) и нарушение способности контролировать принимаемую дозу прегабалина (58,9%).

Таким образом, из 34 обследованных больных опийной наркоманией, употреблявших прегабалин, 23 (67,6%) имеют синдром зависимости от него. Учитывая, что в период проведения исследования в Центре СПИД к психиатру-наркологу обратилось 572 больных с синдромом зависимости от опиоидов, из которых 96 принимали прегабалин, то, экстраполируя данные 34 больных, согласившихся принять участие в исследовании, у 67,6% которых была выявлена зависимость от прегабалина, на все 96 больных, принимавших прегабалин, можно предположить, что около 10-12% пациентов обследованной выборки (572 больных) имели зависимость от прегабалина. При всей относительной корректности такого рода экстраполяции, она позволяет приблизительно оценить распространенность зависимости от прегабалина среди ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов.

В обеих группах (пациентов с синдромом зависимости от прегабалина и без него) начальная и дневная дозы прегабалина не имели существенных различий. Стаж употребления также существенно не различался, но стоит отметить различия в режиме приема: в группе с зависимостью пациенты преимущественно употребляли прега-

Таблица 5. Режим приема прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов

	Есть зависимость от прегабалина, M $\pm$ SD (min — max)	Нет зависимости от прегабалина, M $\pm$ SD (min — max)	Статистическая значимость различий между группами (критерий Манна-Уитни)
Начальная доза, мг	323,7 $\pm$ 167,8 (150,0-900,0)	259,1 $\pm$ 70,1 (150,0-300,0)	p>0,05
Дневная доза, мг	536,8 $\pm$ 292,9 (300,0-1500,0)	395,5 $\pm$ 168,0 (150,0-600,0)	p>0,05
Стаж приема, месяцы	25,2 $\pm$ 21,2 (3,0-72,0)	27,7 $\pm$ 20,8 (0,5-72,0)	p>0,05
Режим терапии	Постоянный прием	Курсовая терапия (1-2 месяца)	p<0,05

бабин постоянно, в то время как пациенты без зависимости в основном принимали его курсами от 1 до 2 месяцев, исключительно для устранения симптомов синдрома отмены или постабстинентных расстройств (табл. 5).

Согласно модифицированной шкале И.А.Аксючиц [1] мотивы употребления прегабалина у больных с синдромами зависимости от ПАВ можно разделить на три группы.

- Первая триада социально-психологических мотивов:
 1. Традиционные мотивы — использование прегабалина по праздникам и другим традициям
 2. Субмиссивные мотивы — прием прегабалина вследствие прессинга других людей
 3. Псевдокультурные мотивы — прием прегабалина из-за стремления относиться к молодежной субкультуре
- Вторая триада личностных мотивов:
 4. Гедонистические мотивы — стремление к получению физического и психического удовольствия, эйфории путем приема прегабалина
 5. Атарактические мотивы — желание нейтрализовать негативные эмоции и переживания вследствие употребления прегабалина
 6. Мотивы гиперактивации — стремление «выйти» из состояния душевного и физического бездействия
- Третья триада патологических мотивов:
 7. Абстинентные мотивы — стремление снять абстинентные явления от ПАВ.
 8. Аддиктивные мотивы — обсессивное (и компульсивное) влечение к прегабалину
 9. Мотивы самоповреждения — употребление прегабалина назло другим и/или себе.

Среди всех мотивов как у пациентов из группы зависимых от прегабалина, так и из группы людей без синдрома зависимости с одинаковой частотой встречалась наибольшая напряженность абстинентных мотивов, обусловленных потребностью в минимизации дискомфорта, приносимого как отменой метадона так и отменой самого прегабалина (18,0 $\pm$ 3,3 vs 15,4 $\pm$ 3,8; p>0,05), а так же атарактических мотивов, то есть влечение к препарату на фоне негативных эмоций в период абстиненции (13,9 $\pm$ 4,3 vs 11,9 $\pm$ 3,9; p>0,05). При этом в группе зависимых от прегабалина были более выражены аддиктивные мотивы, обусловленные

развитием обсессивного и компульсивного влечения к прегабалину 14,1 $\pm$ 3,9 vs 11,4 $\pm$ 3,1; p<0,05).

У пациентов в группе зависимых от прегабалина по сравнению с группой без зависимости клинически чаще выявлялись явления психоорганического синдрома (25 (73,9%) vs 9 (26,1%); p<0,05), проявлявшиеся жалобами на метеочувствительность и эмоциональную неустойчивость на фоне снижения кратковременной памяти, нарушений концентрации, нерезкого снижения интеллекта.

Психоорганический синдром у больных был инфекционного (ВИЧ у 100% и вирусный гепатит у 80 %, токсического (синдромы зависимости от ПАВ у 100%) и посттравматического генеза (у 52 %). У больных с психоорганическим синдромом по сравнению с больными без психоорганического синдрома отмечена более высокая частота встречаемости тревожных переживаний (2 (5,9 %) vs 5 (14,7 %); p<0,05), нарушений сна (2 (5,9 %) vs 5 (14,7 %); p<0,05).

4. Мотивы приема прегабалина

Возможно выделить различные мотивы приема прегабалина у ВИЧ-инфицированных больных с синдромами зависимости от ПАВ. Большинство из них (26 (76,5%)) инициировали прием прегабалина самостоятельно, без назначения врача, после совета знакомых или прочитав информацию о потенциальном рекреационном и даже эйфорическом эффекте — в интернет-сети. Далее режим и цели потребления можно разделить на три группы.

Первая группа: употребление с целью уменьшения симптомов синдрома отмены опиоидов (58,8%). Пациенты принимали прегабалин в терапевтических дозах курсами от 1 до 2 месяцев, для купирования синдрома отмены метадона. Такие пациенты отмечали снижение влечения к метадону в результате приема прегабалина. Далее прием прегабалина мог быть прекращен или продолжен в случае, если пациент испытывал явления отмены прегабалина и находил для себя невозможным отказ от него. У больных из этой группы, по сравнению с двумя другими нижеперечисленными группами, наблюдалась максимальная ремиссия синдрома зависимости от ПАВ (3,4 $\pm$ 1,4 года vs 2,6 $\pm$ 1,7 и 2,1 $\pm$ 1,2 лет, соот-

ветственно; $p < 0,05$), что позволяет сделать вывод о его возможной рекомендации больным для удлинения ремиссии от ПАВ.

Вторая группа: употребление с целью наркотизации (20,6%). Интоксикация, сравниваемая пациентами с действием алкоголя или бутирата, при первом приеме могла быть достигнута при любой дозе: от 150 до 600 мг. По мере продолжения приема прегабалина отмечалось возрастание толерантности в отношении эйфорического эффекта, что побуждало пациентов превышать дозу в 2-4 раза (что является сравнительно небольшим увеличением дозы по сравнению с развитием зависимости от большинства ПАВ). Такой тип потребления мог сочетаться как с полным отказом от метадона, так и с активным его приемом.

Третья группа: потенцирование действия метадона (38,2%). Употребление прегабалина в терапевтических дозах параллельно с введением метадона усиливало эффект опиоида, что позволяло таким пациентам снизить дозу метадона. Кроме того, отдельно стоит выделить тип поведения, при котором пациенты не реализовывали рецепты на прегабалин в аптеках самостоятельно, а перепродавали их заинтересованным лицам.

Независимо от мотивов потребления, поведение пациентов было направлено на поиск прегабалина: они посещали психиатров-наркологов с

просьбами выписать рецепты, а также приобретали рецепты за деньги у сотоварищей.

Выводы

1. Выявлено ежегодное снижение встречаемости синдромов зависимости от психоактивных веществ среди ВИЧ-инфицированных больных в Санкт-Петербурге. Постепенно происходит патоморфоз зависимостей от ПАВ у данного контингента больных с динамикой постепенного перехода от героина к употреблению метадона.

2. Обнаружено наличие синдрома зависимости от прегабалина примерно у 10-12% когорты ВИЧ-инфицированных больных с сопутствующим синдромом зависимости от опиоидов в Санкт-Петербурге. Группой риска зависимости от прегабалина являются люди с синдромом зависимости от опиоидов и наличием психоорганического синдрома различного генеза (токсического, посттравматического, инфекционного).

3. Выявленный терапевтический потенциал прегабалина может быть использован в схемах лечения ВИЧ-инфицированных больных с синдромом зависимости от опиоидов.

4. Основным направлением профилактики злоупотребления и зависимости от прегабалина является осторожное его назначение в группах риска.

Литература

1. Аксютин И.В. Методика изучения мотивов употребления наркотиков / И.В. Аксютин // Психологический журнал. — 2007. — №1. — С.52-59.
2. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Прегабалин и алпразолам в лечении генерализованного тревожного расстройства у больных с парциальной эпилепсией // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. — 2010. — Т. 2. - № 2. — С.17-24.
3. Киссин М.Я., Бондаренко И.И. Применение прегабалина и сертралина в комплексной терапии больных парциальной эпилепсией с депрессивными и тревожными расстройствами // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2012. — Т. 112. - № 5. — С. 29-36.
4. Крупицкий Е.М., Илюк Р.Д., Михайлов А.Д., Казанков К.А., Рыбакова К.В., Скурлат Е.П., Гришина О.Г., Заплаткин И.А., Ветрова М.В., Незнанов Н.Г. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности прегабалина в терапии синдрома отмены опиатов // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С.Корсакова. — 2016. — Т. 116. - № 7. — С. 29-36.
5. Крупицкий Е.М., Рыбакова К.В., Скурлат Е.П., Михайлов А.Д., Незнанов Н.Г. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя // Вопросы наркологии. — 2015. — С.81-82.
6. Рохлина М.Л., Ненастьева А.Ю., Усманова Н.Н., Захаров Е.Д., Демурова В.Н. Злоупотребление прегабалином (Лирикой). - Вопросы наркологии. - 2015. — №3. — С.9-15.
7. Baird C.R., Fox P., Colvin L.A. Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers. — Eur Addict Res. — 2014. — Vol.20. — P.115-118.
8. Berg M.L., Idrees U., Ding R., et al. Evaluation of the use of buprenorphine for opioid withdrawal in an emergency department. — Drug Alcohol Depend. — 2007. — Vol.86. — P.239-244.
9. Bobes J., Rubio G., Teran A., et al. Pregabalin for the discontinuation of long-term benzodiazepines use: an assessment of its effectiveness in daily clinical practice. — Eur Psychiatry. — 2011. Published online 18 February 2011.
10. Boschen M.J. A meta-analysis of the efficacy of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder. — Can J Psychiatry. — 2011. — Vol.56. — P.558-566.
11. Cabrera J., Emir B., Dills D., et al. Characterizing and understanding body weight patterns in patients treated with pregabalin. — Curr Med Res Opin. — 2012. Published online 12 April 2012.
12. Carnwath T., Hardman J. Randomized double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. — Drug Alcohol Depend. — 1998. — P.251-254.
13. Carrus D., Schifano F. Pregabalin misuse-related issues; intake of large dosages, drug-smoking al-

- legations, and possible association with myositis: two case reports. — *J. Clin Psychopharmacol.* — 2012. — Vol.32. — P.839-840.
14. Dart R., Woody G., Kleber H. Prescribing methadone as an analgesic. — *Ann Intern Med.* — 2005. — P.143-620.
 15. Di Nicola M., Martinotti G., Tedeschi D., et al. Pregabalin in outpatient detoxification of subjects with mild-to-moderate alcohol withdrawal syndrome. — *Hum Psychopharmacol.* — 2010. — Vol.25. — P.268-275.
 16. Di Nicola M., Tedeschi D., Martinotti G., et al. Pregabalin augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a 16-week case series. — *J Clin Psychopharmacol.* — 2011. — Vol.31. — P.675-677.
 17. Dyer C. Addict died after rapid opiate detoxification. — *BMJ.* — 1998. — P.316-370.
 18. Einarsdottir S., Bjornsson E. Pregabalin as a probable cause of acute liver injury. — *Eur J Gastroenterol Hepatol.* — 2008. — Vol.20. — P.1049.
 19. Feltner D.E., Liu-Dumaw M., Schweizer E., et al. Efficacy of pregabalin in generalized social anxiety disorder: results of a double-blind, placebo-controlled, fixed-dose study. — *Int Clin Psychopharmacol.* — 2011. — Vol.26. — P.213-220.
 20. Filippetto F.A., Zipp C.P., Coren J.S. Potential for pregabalin abuse or diversion after past drug-seeking behavior. — *The Journal of the American Osteopathic Association.* — 2010. — Vol.110. — P.605-607.
 21. Folstein MF, Folstein SE, Hugh PR Mini-mental state examination: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. — *Psychiatric Research.* — 1975. — Vol.12. — P.189.
 22. Forg A., Hein J., Volkmar K., et al. Efficacy and safety of pregabalin in the treatment of alcohol withdrawal syndrome: a randomized placebo-controlled trial. *Alcohol Alcohol.* — 2012. — Vol.47. — P.149-155.
 23. Gahr M., Freudemann R.W., Hiemke C., Kölle M.A., Schönfeldt-Lecuona C. Pregabalin abuse and dependence in Germany: results from a database query. — *Eur J Clin Pharmacol.* — 2013. — Vol.69. — P.1335-1342.
 24. Gold C.G., Cullen D.J., Gonzales S., et al. Rapid opioid detoxification during general anesthesia: a review of 20 patients. — *Anesthesiology.* — 1999. — Vol.91. — P.1639-1647.
 25. Gossop M., Johns A., Green L. Opiate withdrawal: inpatient versus outpatient programmes and preferred versus random assignment to treatment. — *BMJ (Clin Res Ed).* — 1986. — Vol.293. — P.103-104.
 26. Gowing L., Ali R., White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* — 2003. — Vol.69. — P.283-288.
 27. Grosshans M., Lemenager T., Vollmert C., Kaemmerer N., Schreiner R., Mutschler J., Wagner X., Kiefer F., Hermann D. Pregabalin abuse among opiate addicted patients. — *Eur J Clin Pharmacol.* — 2013. — Vol.69. — P.2021-2025.
 28. Grosshans M., Mutschler J., Hermann D., Klein O., Dressing H., Kiefer F., Mann K. Pregabalin abuse, dependence, and withdrawal: a case report. — *Am J Psychiatry.* — 2010. — Vol.167. — P.869.
 29. Hamilton R.J., Olmedo R.E., Shah S., et al. Complications of ultra-rapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. — *Acad Emerg Med.* — 2002. — Vol.63 — P.68.
 30. Harmark L., van Puijenbroek E., Straus S., et al. Intensive monitoring of pregabalin: results from an observational, Web-based, prospective cohort study in the Netherlands using patients as a source of information. — *Drug Saf.* — 2011. — Vol.34. — P.221-231.
 31. Hindmarch I., Dawson J., Stanley N. A double-blind study in healthy volunteers to assess the effects on sleep of pregabalin compared with alprazolam and placebo. — *Sleep.* — 2005. — Vol.28. — P.187-193.
 32. Kahn A., Mumford J.P., Rogers G.A., et al. Double blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. — *Drug Alcohol Depend.* — 1997. — P.57-61.
 33. Lintzeris N., Bell J., Bammer G., et al. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. — *Addiction.* — 2002. — P.1395-1404.
 34. Martinotti G., di Nicola M., Frustaci A., et al. Pregabalin, tiapride and lorazepam in alcohol withdrawal syndrome: a multi-centre, randomized, single-blind comparison trial. — *Addiction.* — 2010. — Vol.105. — P.288-299.
 35. Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., et al. Efficacy and safety of pregabalin in alcohol dependence. — *Adv Ther.* — 2008. — Vol.25. — P.608-618.
 36. Martinotti G., Di Nicola M., Tedeschi D., et al. Pregabalin versus naltrexone in alcohol dependence: a randomised, double-blind, comparison trial. — *J Psychopharmacol.* — 2010. — Vol.24. — P.1367-1374.
 37. Nordgaard J., Jürgens G. Pregabalin can cause addiction and withdrawal symptoms. *Ugeskr Laeger.* — 2015. — Vol.26. — P.38-39.
 38. O'Connor P.G., Kosten T.R. Rapid and ultrarapid opioid detoxification techniques. — *JAMA.* — 1998. — Vol.279. — P.229-234.
 39. Oulis P., Florakis A.A., Tzanoulinos G., et al. Adjunctive pregabalin to quetiapine in acute mania. — *Clin Neuropharmacol.* — 2009. — Vol.32. — P.174.
 40. Oulis P., Konstantakopoulos G. Pregabalin in the treatment of alcohol and benzodiazepines dependence. — *CNS Neurosci Ther.* — 2010. — Vol.16. — P.45-50.
 41. Oulis P., Konstantakopoulos G., Kouzoupis A.V., et al. Pregabalin in the discontinuation of long-term benzodiazepines' use. — *Hum Psychopharmacol.* — 2008. — Vol.23. — P.337-340.
 42. Pae C.U. Pregabalin augmentation to antidepressants in patients with major depressive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry.* — 2009. — Vol.33. — P.577-578.
 43. Papazisis G., Garyfallos G., Sardeli C., Kouvelas D. Pregabalin abuse after past substance-seeking behavior. — *Int J Clin Pharmacol Ther.* — 2013. — Vol.51. — P.441-442.
 44. Pexton T., Moeller-Bertram T., Schilling J.M., et al. Targeting voltage-gated calcium channels for the treatment of neuropathic pain: a review

- of drug development. — *Expert Opin Investig Drugs*. — 2011. — Vol.20. — P.1277-1284.
45. Schifano F. Misuse and abuse of pregabalin and gabapentin: cause for concern? — *CNS Drugs*. — 2014. — Vol.28. — P.491-496.
 46. Schifano F, D'Offizi S, Piccione M., et al. Is there a recreational misuse potential for pregabalin? Analysis of anecdotal online reports in comparison with related gabapentin and clonazepam data. — *Psychother Psychosom*. — 2011. — Vol.80. — P.118-122.
 47. Schifano F, Leoni M., Martinotti G., et al. Importance of cyberspace for the assessment of the drug abuse market: preliminary results from the Psychonaut 2002 project. — *Cyberpsychol Behav*. — 2003. — Vol.6. — P.405-410.
 48. Schwan S., Sundström A., Stjernberg E., Hallberg E., Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin—results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system. — *Eur J Clin Pharmacol*. — 2010. — Vol.66. — P.947-953.
 49. Strang J., Gossop M. Comparison of linear versus inverse exponential methadone reduction curves in the detoxification of opiate addicts. — *Addict Behav*. — 1990. — Vol.15. — P.541-547.
 50. Taylor C.P., Angelotti T., Fauman E. Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: the calcium channel alpha2-delta (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. — *Epilepsy Res*. — 2007. — Vol.73. — P.137-150.
 51. Whittington R.A., Collins E.D., Kleber H.D. Rapid opioid detoxification during general anesthesia: is death not a significant outcome? — *Anesthesiology*. — 2000. — Vol.93. — P.1363-1364.

References

1. Aksyuchits I.V. Metodika izucheniya motivov upotrebleniya narkotikov / I.V. Aksyuchits // *Psikhologicheskii zhurnal*. — 2007. — №1. — S.52-59.
2. Kissin M.YA., Bondarenko I.I. Preparaty i protivorakovyye preparaty. — 2010. — T. 2. — № 2. — S. 17-24.
3. Kissin M.YA., Bondarenko I.I. Primeneniye pregabalina i sertralina v kompleksnoy terapii bol'nykh partial'noy epilepsiyey s depressivnymi i trevozhnymi rasstroystvami // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. — 2012. — T. 112. — № 5. — S. 29-36.
4. Krupitskiy Ye.M., Ilyuk R.D., Mikhaylov A.D., Kazankov K.A., Rybakova K.V., Skurat Ye.P., Grishina O.G., Zaplatkin I.A., Vetrova M.V., Neznanov N.G. Randomizirovannoye kontroliruyemoye issledovaniye effektivnosti pregabalina v terapii sindromov opiatov // *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S.Korsakova*. — 2016. — T.116. — №7. — S.29-36.
5. Krupitskiy Ye.M., Rybakova K.V., Skurat Ye.P., Mikhaylov A.D., Neznanov N.G. Dvoynoye slepoye randomizirovannoye platsebo-kontroliruyemoye issledovaniye effektivnosti primeneniya pregabalina dlya lecheniya sindroma zavisimosti ot alkogolya // *Voprosy narkologii*. — 2015. — S.81-82.
6. Rokhlina M.L., Nenast'yeva A.YU., Usmanova N.N., Zakharov Ye.D., Demurova V.N. Zloupotrebleniye pregabalinom (Lirikoy). — *Voprosy narkologii*. — 2015. — T.3. — S.9-15.

Сведения об авторах

Киссин Михаил Яковлевич — д. м. н., профессор кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова». E-mail: kissin.m@yandex.ru

Халезова Надежда Борисовна — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и наркологии ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им.акад.И.П.Павлова», врач-психиатр-нарколог СПбГУЗ «Санкт-Петербургский городской медицинский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями». E-mail: khalezo@gmail.com

Гибитов Екатерина Аркадьевна — студент ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: e.gibitova@yandex.ru

Тарнорущая Арина Витальевна — студент ГБОУП ВПО МЗ РФ «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет им. акад. И.П. Павлова. E-mail: tarnoruckaia@gmail.com

Иванов Александр Николаевич — врач-психиатр-нарколог СПбГУЗ «Санкт-Петербургский городской медицинский центр по профилактике и борьбе с ВИЧ и инфекционными заболеваниями». E-mail: sart79@list.ru

Психологические предикаты нарушений пищевого поведения у подростков

Овчинников А. А., Султанова А. Н., Сычева Т.Ю., Томилова Ю.А.
ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ МЗ России

Резюме. В настоящее время проблема нарушений пищевого поведения приобретает весомое значение в области диагностики психических заболеваний, а также для планирования работы системы здравоохранения. Данные виды расстройств характерны для представителей любого возраста. Особенную группу риска составляют подростки и молодые люди до 30 лет. Озабоченность худобой и социальное давление являются значимыми прогностическими факторами риска развития расстройств пищевого поведения у девушек-подростков.

Ключевые слова: пищевое поведение, самооценка, механизмы психологических защит, анорексия, булимия.

Psychological predicates of eating disorders in adolescents

Ovchinnikov A.A.¹, Sultanova A.N.¹, Sicheva T.U.¹, Tomilova U.A.¹
¹Novosibirsk State Medical University

Summary. Currently, the problem of eating disorders is becoming important in the diagnostics of mental illness and in planning the work of the health care system. These types of disorders are typical for representatives of any age. A special group of risk consists of teenagers and young people under 30 years of age. Concern for thinness and social pressure are significant predictors of the risk of developing eating disorders in adolescent girls.

Key words: food behavior, self-esteem, mechanisms of psychological defense, anorexia, bulimia.

В последнее десятилетие существенно изменились взгляды на происхождение расстройств пищевого поведения. Хотя ни у кого не вызывает сомнения, что социально-культуральные объяснения важны и существенны, анорексию, булимию и другие виды нарушений пищевого поведения, возможно, лучше рассматривать как гетерогенные расстройства со сложной многофакторной этиологией, которая заключается во взаимодействии наследственности и окружающей среды, в особенности социальных факторов. Тем не менее, об их этиологии известно мало, особенно о биологических компонентах. Это в свою очередь значительно затрудняет разработку новых методов лечения [3].

Цель данного исследования состоит в том, чтобы изучить психологические предикаты нарушений пищевого поведения у подростков. В качестве психологических предикатов были выделены самооценка и механизмы психологической защиты.

Под нарушениями пищевого поведения понимается класс психогенно обусловленных поведенческих синдромов, которые связаны с нарушениями в приеме пищи. В числе прочих, к расстройствам приема пищи относят нервную анорексию, нервную булимию, психогенное переедание, психогенную рвоту и другие. Между нехимическими и химическими находятся аддикции к еде. Они имеют две формы: переедание и голодание. При этом форма переедания более распространена. Как писал Короленко Ц.П. [1]: «Аддикция к еде возникает тогда, когда еда используется в виде аддиктивного агента, применяя который человек уходит от неустраивающей его субъективной ре-

альности. В момент раздражения, неудовлетворенности, неудачи и скуки возникает стремление «заесть» неприятность, используя для этого процесс еды».

В Международной классификации болезней 10-го пересмотра выделяется несколько видов расстройств приема пищи:

- 1) Нервная анорексия
- 2) Нервная булимия
- 3) Психогенное переедание
- 4) Психогенная рвота
- 5) Другие расстройства приема пищи та-

кие как: поедание несъедобного неорганического происхождения у взрослых (F50.8), поедание несъедобного (извращенный аппетит) у взрослых (F50.8), психогенная утрата аппетита (F50.8), неутраченные расстройства приема пищи [2].

Эмпирическое исследование проведено на базе Центра психолого-педагогической помощи молодежи «Ассоль» г.Новосибирска в период с 26.09.16 по 03.12.2016. В исследовании приняли участие 84 подростка, учащиеся первого и второго курсов колледжа в возрастном диапазоне от 14 до 17 лет: из них 52 девушки и 32 юноши.

Для выявления наличия расстройств приема пищи применялся клинический опросник «Шкала оценки пищевого поведения» (авт. D.M. Garner, M.P. Olmstead, J.P. Polivy). Уровень самооценки выявлен при помощи методики «Исследование самооценки» Т. В. Дембо-С. Я. Рубинштейн. Для диагностики механизмов психологической защиты применен опросник «Индекс жизненного стиля» (Р.Плутчик, Х.Келлерман).

Таблица 1. Сравнение самооценки подростков с нарушениями и без нарушений пищевого поведения

	Подростки с нарушениями пищевого поведения		Подростки без нарушений пищевого поведения		Уровень значимости р
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
Самооценка здоровья	73,29	21,15	73,50	19,65	0,97
Притязание здоровья	92,67	11,25	93,83	9,30	0,67
Самооценка ума	64,55	14,78	68,50	15,95	0,28
Притязание ума	89,63	12,84	89,79	11,38	0,96
Самооценка характера	68,88	22,37	73,92	16,74	0,32
Притязание характера	83,95	16,41	84,13	15,19	0,97
Самооценка авторитета у сверстников	60,84	20,73	69,19	15,96	0,08
Притязание авторитета у сверстников	79,20	20,89	80,82	15,39	0,75
Самооценка навыков	62,10	22,47	73,62	17,90	0,03
Притязание навыков	83,95	18,47	88,35	12,48	0,31
Самооценка внешности	69,08	23,06	76,27	16,53	0,16
Притязание внешности	90,25	12,81	87,78	13,67	0,47
Самооценка уверенности в себе	69,74	24,19	77,04	21,25	0,20
Притязание уверенности в себе	89,23	17,07	91,04	10,07	0,64
Общая самооценка	65,79	14,58	73,09	11,89	0,03
Общее притязания	85,23	12,36	86,40	9,99	0,70
Дистанция между самооценкой и притязаниями	19,36	12,67	14,96	8,09	0,15

В результате обследования у 67% (55 человек из 84) испытуемых наблюдается расстройство пищевого поведения. Сопоставление пропорций при помощи критерия Хи-квадрат не выявило статистически значимых различий в распространенности пищевых нарушений между юношами и девушками ($\chi^2(1) = 1,111$; при $p = 0,293$).

Не было выявлено статистически значимых различий в уровне самооценки, притязаний и дистанции между самооценкой и притязаниями между юношами и девушками.

Сопоставление показателей самооценки в группах подростков с нарушениями пищевого поведения и без нарушений пищевого поведения выявило статистически значимые различия в уровне самооценки навыков и общей самооценке (табл. 1). По сравнению с подростками с нарушениями пищевого поведения, у подростков без нарушений пищевого поведения самооценка навыков и общая самооценка имеет тенденцию к повышению.

Статистически значимые различия в уровне самооценки навыков (умения делать многое своими руками) и общей самооценки — у подростков с нарушениями пищевого поведения уровень

самооценки по данным показателям ниже, чем у подростков без нарушений пищевого поведения.

Различия в уровне самооценки навыков могут быть связаны с избеганием продуктивной активности, характерным для большинства известных форм психопатологий. Страдающие от психологических расстройств проводят много времени за таким занятием как совладание с неприятными переживаниями (например, с неудовлетворенностью своей внешностью или страхом неудачи), что не дает им реализоваться в полезной активности и, соответственно, снижает оценку умения делать многое своими руками. Общая самооценка у подростков с расстройствами пищевого поведения может быть снижена, потому что расстройства пищевого поведения — это психологические расстройства и для них, как и для любых расстройств, характерно ощущение неудачи, снижающее самоотчет о собственной ценности.

Не было выявлено статистически значимых различий в дистанции между уровнем самооценки и притязаний у подростков с нарушением пищевого поведения и без нарушения пищевого поведения. Подростки с расстройствами пищевого поведения, несмотря на систематические неуда-

чи в контроле симптомов и попытках изменить внешность, не демонстрируют депрессивного отказа от желаний и ценностей. Предполагаем, что различия будут наблюдаться в группе страдающих от расстройств пищевого поведения с более длительным стажем.

Сопоставление показателей психологических защит в группах подростков с расстройствами и без расстройств пищевого поведения выявило статистически значимые различия в напряженности регрессии, подавления и замещения. По сравнению с подростками без расстройств пищевого поведения, у подростков с расстройствами пищевого поведения напряженность выше (табл. 2).

Еще З.Фрейд отмечал, что у людей с нарушениями пищевого поведения еда заменяет сексуальную активность. Люди с булимией также избегают сексуального поведения и сексуальности в целом, но не могут совладать с позывом поесть. Напряженность подавления и регрессии помогают поддерживать поведение, направленное на избегание

сексуальности. Ряд симптомов нарушений пищевого поведения, таких как низкий вес, ломкость ногтей, аменорея, сухость кожи, не воспринимаются как нечто важное. Люди с анорексией и булимией утверждают, что все в их жизни благополучно, потому что в сексуальной активности нет необходимости, следовательно, выглядеть красиво и быть здоровыми не нужно. В итоге, люди с данными симптомами даже не помнят, что сформированное расстройство затевалось ими для избегания сексуальности, поэтому они не разрешают думать себе о сексе. Однако бессознательную часть личности обмануть не удастся и хоть сознательно люди с расстройствами пищевого поведения не отдают себе отчет в том, что избегают сексуальности, они пытаются делать вид, что еще не «доросли» до того, чтобы проявлять сексуальную активность.

Напряженность регрессии может быть связана с необходимостью избегания сексуальности, потому что избегание еды предотвращает раз-

Таблица 2. Сравнение психологических защит подростков с нарушениями и без нарушений пищевого поведения.

	Подростки с нарушениями пищевого поведения		Подростки без нарушений пищевого поведения		Уровень значимости р
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
Отрицание	76,23	22,36	80,65	20,23	0,40
Подавление	82,94	13,70	66,00	30,90	0,00
Регрессия	77,58	27,41	56,31	36,68	0,00
Компенсация	78,38	21,37	70,42	29,07	0,17
Проекция	78,30	23,37	73,15	25,60	0,38
Замещение	90,17	16,09	75,77	26,92	0,00
Интеллектуализация	62,40	26,78	66,38	27,44	0,54
Реактивное образование	76,26	24,42	68,96	33,82	0,28

Таблица 3. Сравнение напряженности психологических защит в группах юношей с нарушениями и без нарушений пищевого поведения

	Юноши с нарушениями пищевого поведения		Юноши без нарушений пищевого поведения		Уровень значимости р
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
Отрицание	76,39	20,19	73,91	27,79	0,78
Подавление	84,61	12,20	58,00	32,05	0,00
Регрессия	61,39	34,95	34,45	30,27	0,04
Компенсация	83,94	12,24	61,73	34,69	0,02
Проекция	69,61	27,31	61,55	30,14	0,46
Замещение	85,56	21,91	67,18	31,54	0,07
Интеллектуализация	62,33	28,26	60,09	29,11	0,84
Реактивное образование	63,67	27,27	48,00	33,78	0,18

витие тела. Возврат к более ранним, менее зрелым и менее адекватным образцам поведения, которые кажутся человеку гарантирующими защиту и безопасность, помогают избегать секса. Напряженность подавления помогает поддерживать ощущение нормальности физических симптомов, а напряженность замещения может проявляться в демонстрации своего тела и помогает снимать скопившееся напряжение без прямого сексуального контакта. Требуются дополнительные исследования, чтобы выяснить функцию напряженности регрессии, подавления и замещения у подростков с расстройствами пищевого поведения.

При сравнении напряженности психологических защит между юношами и девушками с расстройствами и без расстройств пищевого поведения обнаружены статистически значимые различия (табл.3-5).

Сопоставление показателей психологических защит в группах юношей с нарушениями и без нарушений пищевого поведения выявило статисти-

стически значимые различия в напряженности регрессии, подавления и компенсации.

Поскольку особенности проявления регрессии и подавления были описаны выше, остановимся на различиях в компенсации у юношей с нарушениями и без нарушений пищевого поведения. Различия в напряженности компенсации может быть связано с попытками найти подходящую замену реального или воображаемого недостатка, а также как одна из форм защиты от комплекса неполноценности. Другим возможным проявлением компенсаторного защитного механизма может быть ситуация преодоления фрустрирующих обстоятельств или сверхудовлетворения в других сферах, например, взаимоотношениях с противоположным полом.

При сравнении напряженности психологических защит в группах девушек с нарушениями и без нарушений пищевого поведения выявлено статистически значимое различие в замещении (табл. 4).

Таблица 4. Сравнение напряженности психологических защит в группах девушек с нарушениями без нарушений пищевого поведения

	Девушки с нарушениями пищевого поведения		Девушки без нарушений пищевого поведения		Уровень значимости Р
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
Отрицание	76,14	23,68	85,60	10,84	0,15
Подавление	82,09	14,50	71,87	29,73	0,11
Регрессия	85,91	18,12	72,33	33,13	0,07
Компенсация	75,51	24,47	76,80	23,38	0,86
Проекция	82,77	20,04	81,67	18,38	0,86
Замещение	92,54	11,78	82,07	21,98	0,03
Интеллектуализация	62,43	26,41	71,00	26,19	0,30
Реактивное образование	82,74	20,32	84,33	25,08	0,81

Таблица 5. Сравнение напряженности психологических защит у юношей и девушек с нарушениями пищевого поведения

	Юноши		Девушки		Уровень значимости Р
	Среднее значение	Стандартное отклонение	Среднее значение	Стандартное отклонение	
Отрицание	76,39	20,19	76,14	23,68	0,97
Подавление	84,61	12,20	82,09	14,50	0,53
Регрессия	61,39	34,95	85,91	18,12	0,00
Компенсация	83,94	12,24	75,51	24,47	0,18
Проекция	69,61	27,31	82,77	20,04	0,05
Замещение	85,56	21,91	92,54	11,78	0,14
Интеллектуализация	62,33	28,26	62,43	26,41	0,99
Реактивное образование	63,67	27,27	82,74	20,32	0,01

Данное различие может проявляться в разрядке подавленных негативных эмоций, которые направляются на объекты, представляющие меньшую опасность или более доступные, чем те, что вызвали отрицательные эмоции и чувства. В данном случае такими замещающими объектами выступает еда.

При сравнении напряженности психологических защит в группах юношей и девушек с нарушениями пищевого поведения выявлены статистически значимые различия в регрессии и реактивном образовании (табл. 5).

По сравнению с юношами у девушек с расстройствами пищевого поведения выше напряженность регрессии, проекции и реактивного образования.

Различия в напряженности регрессии можно объяснить стремлением девушек избежать ощущение тревоги путем перехода на более ранние стадии развития. При этом, защищаясь, личность заменяет решение субъективно более сложных задач на относительно более простые и доступные, как бы «заяедает» проблему.

Различия в напряженности реактивного образования между юношами и девушками могут быть связаны с культурными особенностями.

Традиционная отечественная культура принуждает женщин быть доброжелательными и покорными, скрывать чувство гнева и заставляет чувствовать вину за испытываемый гнев. Напряженность проекции, характерная для всех опрошенных девушек, независимо от наличия нарушений пищевого поведения, может быть связана с патриархальным укладом общества — девушки завидуют положению юношей в обществе и, чтобы совладать с этим, приписывают юношам контроль над ситуацией, списывают свои неудачи на парней.

Полагаем, что ассоциированные с расстройствами пищевого поведения изменения в уровне самооценки и напряженности психологических защит помогают поддерживать нарушения питания, а гендерные различия могут быть ассоциированы с социокультурными особенностями.

Таким образом, нарушения пищевого поведения (анорексия, булимия и др.) представляют важную не только медико-социальную, но и психосоматическую проблему. В тоже время, существующие программы профилактики и терапии расстройств пищевого поведения недостаточно эффективны, так как недостаточно учитывают психологические предикаты данных нарушений.

Литература

1. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Психосоциальная аддиктология. — Новосибирск. — Издательство «Олсиб». — 2001. — 251с.
2. Короленко Ц.П., Дмитриева Н.В. Аддиктология: настольная книга. Институт консультирования и системных решений. Общероссийская Профессиональная психотерапевтическая лига. — 2012. — 536 с.
3. Currin L., Schmidt U., Treasure J., Jick H. Динамика заболеваемости расстройствами пищевого поведения // *British Journal of Psychiatry*. — 2005. — Vol.186. — С. 132–135.

References

1. Korolenko C.P., Dmitrieva N.V. Psychosocial addictology. — Novosibirsk, Publishing house «Ol-sib». — 2001. — 251p.
2. Korolenko C.P., Dmitrieva N.V. Addictologia: Handbook. Institute of counselling and system solutions, the all-Russian Professional psychotherapeutic League 2012. — 536 p.

Сведения об авторах

Овчинников Анатолий Александрович — д.м.н., профессор, зав. кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ МЗР. anat1958@mail.ru

Султанова Аклима Накиповна — к.м.н., доцент кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ МЗ России. sultanova.aklima@yandex.ru

Сычева Татьяна Юрьевна — к.пед.н., доцент кафедры клинической психологии ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ МЗ России. tatysiaa1@mail.ru

Томилова Юлия Андреевна — клинический психолог ФГБОУ ВО Новосибирский ГМУ МЗ России. tomilova.yuliya@gmail.com

Социальный портрет женщин, отказавшихся от табакокурения во время беременности: исследование, основанное на регистре родов

Харькова О.А.¹, Соловьев А.Г.¹, Коваленко А.А.², Одланд Й.О.³

¹ ФГБОУ ВО Северный государственный медицинский университет, Архангельск, Россия

² ГОБУЗ Мурманский областной онкологический диспансер, Мурманск, Россия

³ Норвежский университет науки и техники, Тронхейм, Норвегия

Резюме. Целью работы явилось изучение распространенности отказа от курения во время беременности и выявление факторов, взаимосвязанных с ним. В исследование использовались данные Мурманского регистра родов с 2006 по 2011 гг.; Хи-квадрат Пирсона и логистический регрессионный метод применялись для анализа данных. Выявлено, что каждая четвертая курящая до беременности женщина отказывалась самостоятельно от употребления табака. Представлен социальный портрет женщин, которые могут самостоятельно отказаться от табакокурения по факту установления беременности — жительницы города, замужем, с высоким уровнем образования, не имеющие детей.

Ключевые слова: беременные женщины, курительное поведение, факторы риска табакокурения

The social portrait of women refused from smoking during pregnancy: a study based on birth register

Kharkova O.A.¹, Soloviev A.G.¹, Kovalenko A.A.², Odland J.O.³

¹ Northern State Medical University (NSMU), Arkhangelsk, Russia

² Murmansk Regional Oncology Center, Murmansk, Russia

³ Norwegian University of Science and Technology, Trondheim, Norway

Summary. The aim of the study was to explore the prevalence of quitting smoking during pregnancy and to determine factors associated with the latter. We used data from Murmansk County Birth registry from 2006 to 2011. Chi-squared tests and logistic regression were applied. We found that one-fourth smoking before pregnancy woman stopped to do it after pregnancy recognition. Moreover, we made a social portrait of women who could quit smoking during pregnancy — urban, married women, with higher level of education, and without children (that is primiparous).

Key words: pregnant women, smoking behavior, risk factors of smoking

Табакокурение во время беременности негативно сказывается как на течение беременности, так и на здоровье новорожденного и будущем развитии ребенка со снижением его психосоциальной адаптации и качества жизни [1, 2]. Существует достаточно много данных о том, кто чаще всего продолжает курить во время беременности: как правило, это более молодые будущие мамы [5, 11], с низким уровнем образования [5], а также имеющие других детей [4, 9]. Табакокурение во время беременности тесно связано также с употреблением алкоголя [6] или наркотических средств [12].

Некоторые женщины, узнав о беременности, прекращают табакокурение. L.Hoekzema et al. [8] показали, что женщины, которые осведомлены о негативном влиянии табакокурения во время беременности, чаще отказываются от такового по сравнению с беременными, которые имели недостаточно знаний. Для разработки эффективных антитабачных программ среди женщин репродуктивного возраста необходимо уточнение социальных факторов риска продолжения курения в период беременности и выявление лиц, нуждающихся в психо-социальной помощи.

Целью работы явилось изучение распространенности отказа от курения во время беременности и выявление влияющих на него факторов.

Материал и методы

Нами проведено регистровое исследование с использованием данных Мурманского регистра родов. Регистр был основан при сотрудничестве Университета Тромсе (Норвегия) и Министерства здравоохранения Мурманской области (Россия) в 2005 г., а данные собирались с 2006 по 2011 гг. Контроль качества данных осуществлялся в 2006-2007 гг. и продемонстрировал ошибку менее 1%, что позволяет с достоверностью относиться к эмпирическим данным. Данное исследование включало всех женщин, вставших на учет по беременности в 15 женских консультациях/родильных домах Мурманской области. Более детальная информация о регистре и проверке качества данных представлены в [3].

С 1.01.2006 г. по 31.12.2011 г. было зарегистрировано 52806 беременностей. Однако в связи с отсутствием некоторых данных выборка для анализа варьировала в зависимости от цели исследования (Рис. 1).

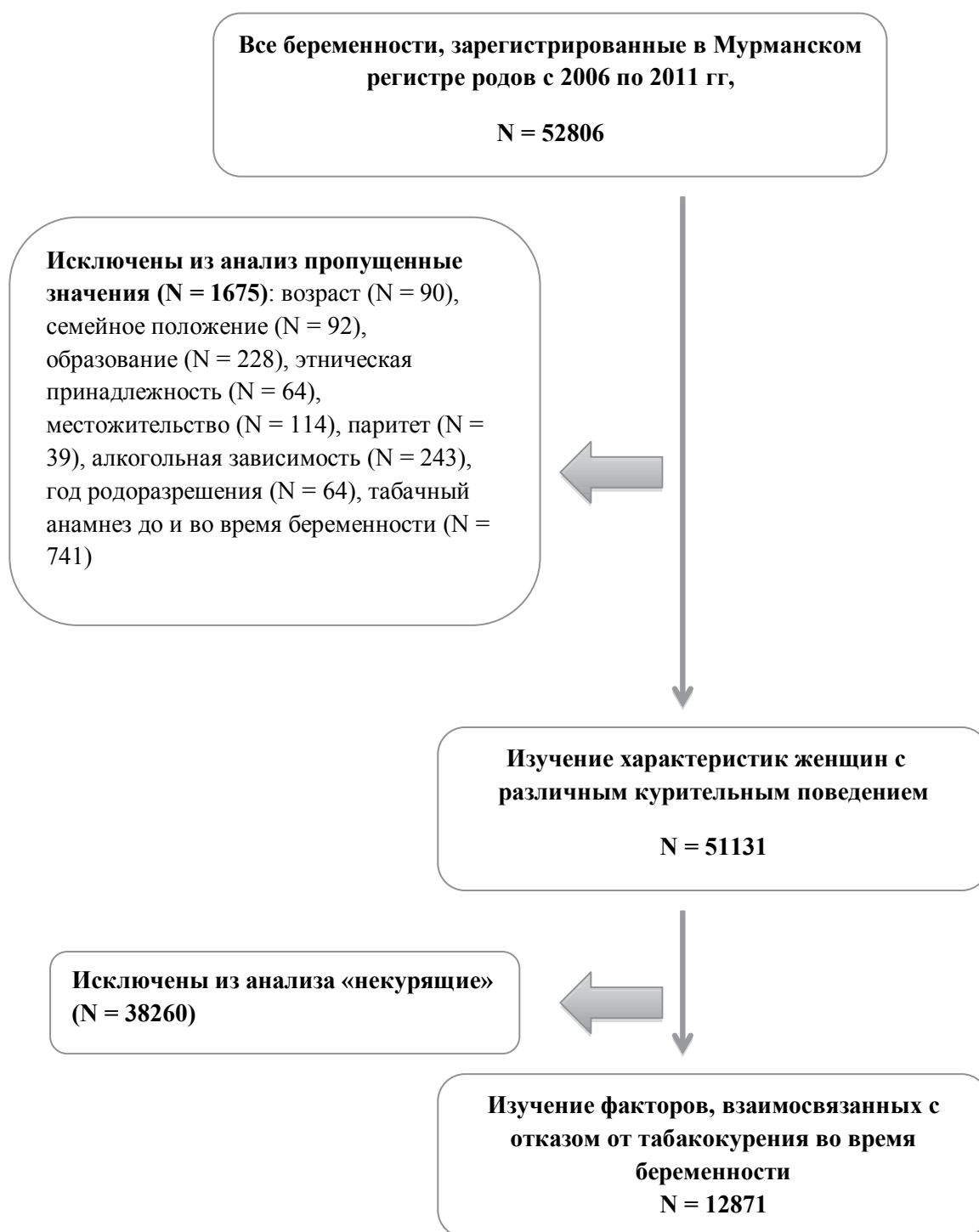


Рис. 1. Иллюстрация отбора участников текущего исследования

Сведения о возрасте женщины, местежительства, уровне образования, семейном положении, паритете, признаках алкогольной зависимости, годе родоразрешения, а также данные о курительном поведении и его характеристиках до и во время беременности были взяты из медицинской документации.

Переменная «курительное поведение» была поделена на три группы: курили до и во время беременности (далее — «курящие»), отказались от курения по факту установления беременности (далее — «отказавшиеся») и не курили до и во время беременности (далее — «некурящие»). Количество выкуренных сигарет за сутки представле-

Таблица 1. Характеристики беременных женщин с различным курительным поведением до и во время беременности					
Характеристики	N	Курящие, N=9652	Отказавшиеся, N=3219	Некурящие, N=38260	p-уровень
		%	%	%	
Возраст (годы):					<0,001
- ≤ 19	3566	12.8	8.8	5.4	
- 20-24	15260	35.1	34.5	28.1	
- 25-29	16939	28.6	31.9	34.4	
- 30-34	10803	16.3	17.7	22.6	
- ≥ 35	4563	7.3	7.1	9.5	
Местожителство:					<0,001
- город	43759	80.6	86.6	86.8	
- село	7372	19.4	13.4	13.2	<0,001
Образование:					
- ниже среднего	17976	9.3	2.9	2.1	
- среднее	16280	47.2	33.9	27.9	
- средне-специальное	16014	30.5	34.9	31.2	
- высшее	16761	12.3	28.2	38.3	
- не известно	280	0.7	0.1	0.5	<0,001
Семейное положение:					
- не замужем	5089	18.5	10.7	7.8	
- замужем	37286	53.7	72.1	77.8	
- гражданский брак	8756	27.8	17.2	14.4	<0,001
Паритет:					
- 0	28203	55.6	62.4	54.4	
- 1	18934	33.3	32.4	38.4	<0,001
- ≥ 2	3994	11.1	5.2	7.2	
Признаки алкогольной зависимости:					<0,001
- нет	50888	97.8	100.0	99.9	
- есть	243	2.2	0.0	0.1	

Примечание: p рассчитывалось с помощью критерий Хи-квадрат Пирсона

но в виде порядковой переменной — 1-5 сиг/сут (далее — «легкий курильщик»), 6-10 сиг/сут (далее — «средний курильщик») и 11 и более сиг/сут (далее — «злостный курильщик»).

Статистический анализ осуществлялся с помощью программы SPSS version 24 (SPSS Inc., Chicago, IL). Для сравнения категориальных данных применялся критерий Хи-квадрат Пирсона. Изучение факторов, взаимосвязанных с отказом от табакокурения во время беременности, осуществлялось с помощью логистических регрессий (нескорректированных и скорректированной).

Исследование было одобрено Независимым этическим комитетом Северного государственного медицинского университета (г. Архангельск)

Результаты исследования

Каждая четвертая женщина указала на то, что курила до беременности, причем 18,9% продолжили табакокурение и по факту установления беременности; следовательно, каждая четвертая курящая до беременности женщина отказывалась самостоятельно от употребления табака. Среди курящих во время беременности женщин около половины считались «легкими курильщиками» (42,7%); однако доля «злостных курильщиц» составила 15,1%. Полученные нами результаты близки к данным исследований других авторов [10];

например, А.М. Гржибовский и соавт. [7] показали, что курит чуть более 16% беременных женщин.

Изучая характеристики беременных женщин с различным курительным поведением до и во время беременности, было выявлено, что курящие беременные чаще были моложе ($p<0,001$), проживали в сельской местности ($p<0,001$), имели более низкий уровень образования ($p<0,001$), чаще находились не замужем или проживали в гражданском браке ($p<0,001$), имели двоих и более детей ($p<0,001$), у них чаще были отмечены и признаки алкогольной зависимости ($p<0,001$) (Таблица 1). Полученные результаты соотносятся с результатами международных исследований [5, 8, 9, 11].

Нескорректированный логистический регрессионный анализ показал, что отказ от табакокурения во время беременности связан с возрастом женщины, местом жительства, уровнем образования, семейным положением и паритетом (Табл. 2). После коррекции на потенциальные конфаундеры взаимосвязь между отказом от курения и возрастом стала статистически незначимой.

В ходе нашего анализа после коррекции на все переменные, представленные в таблице, а также с учетом года родоразрешения и признаков алкогольной зависимости мы выявили, что женщины, проживающие в сельской местности,

Таблица 2. Факторы, взаимосвязанные с отказом от табакокурения во время беременности

Факторы	Нескорректированный			Скорректированный*		
	ОШ	95%ДИ	p	ОШ	95%ДИ	p
Возраст (годы):						
- ≤ 19	1,00			1,00		
- 20-24	1,43	1,24-1,66	<0,001	1,00	0,85-1,16	0,968
- 25-29	1,63	1,40-1,88	<0,001	1,01	0,85-1,19	0,899
- 30-34	1,58	1,35-1,86	<0,001	1,10	0,91-1,33	0,339
- ≥ 35	1,42	1,17-1,74	<0,001	1,16	0,92-1,46	0,217
Местожителство:						
- город	1,00			1,00		
- село	0,64	0,57-0,72	<0,001	0,76	0,68-0,86	<0,001
Образование:						
- ниже среднего	1,00			1,00		
- среднее	2,33	1,86-2,92	<0,001	2,06	1,63-2,59	<0,001
- средне-специальное	3,71	2,96-4,65	<0,001	3,00	2,38-3,80	<0,001
- высшее	7,42	5,89-9,36	<0,001	5,21	4,08-6,66	<0,001
- не известно	0,65	0,23-1,83	0,413	0,64	0,23-1,82	0,405
Семейное положение:						
- не замужем	1,00			1,00		
- замужем	2,33	2,06-2,64	<0,001	2,01	1,77-2,29	<0,001
- гражданский брак	1,08	0,93-1,25	0,325	1,07	0,92-1,24	0,391
Паритет:						
- 0	1,00			1,00		
- 1	0,87	0,79-0,94	0,001	0,76	0,69-0,84	<0,001
- ≥ 2	0,42	0,36-0,50	<0,001	0,45	0,37-0,55	<0,001

Примечание: ОШ — отношение шансов; p рассчитывалось с помощью нескорректированного и скорректированного логистического регрессионного анализа, * — отношение шансов, скорректированное на переменные, представленные в таблице, а также с учетом года родоразрешения и признаков алкогольной зависимости

в меньшей степени вероятности могли отказаться от табакокурения во время беременности по сравнению с городскими беременными. Кроме того, женщины со средним, средне-специальным и высшим уровнем образования имели больше шансов (в 2, 3 и 5,5 раз, соответственно) отказаться от табакокурения по факту установления беременности, чем женщины с образованием ниже среднего. Практически в два раза чаще замужние женщины отказывались от употребления табака по сравнению с не замужними. Оказалось, что, чем больше детей имела женщина, тем труднее ей было отказаться от табакокурения по факту установления новой беременности (p для тренда <0,001).

Заключение

Таким образом, на основе эмпирических данных мы получили социальный портрет женщин, которые могут самостоятельно отказаться от табакокурения по факту установления беременности — жительницы города, с высоким уровнем образования, замужем и не имеющие детей. Это, соответственно, позволяет говорить о другой, противоположной группе беременных женщин, которые не могут самостоятельно справиться с данной ситуацией и нуждаются в специализированной психосоциальной помощи, что необходимо учитывать при разработке индивидуальных маршрутов первичной и вторичной профилактики.

Литература

1. Сидоров П.И., Бочарова Е.А., Соловьев А.Г. Проблемный ребенок: психосоциальная адаптация и качество жизни. — Архангельск: Северный государственный медицинский университет. — 2005. — 217с.
2. Харьковская ОА, Киселева ЛГ, Соловьев АГ, Чумакова ГН, Грызунова ЕМ. Клинико-психологические аспекты табакокурения беременных женщин: обзор литературы // Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии. — 2013. — № 2. — С.3-7.
3. Anda EE, Nieboer E, Voitov AV, Kovalenko AA, Lapina YM, Voitova EA, et al. Implementation, quality control and selected pregnancy outcomes of the Murmansk County Birth Registry in Russia. — Int J Circumpolar Health. — 2008. — Vol.67. — P.318-334.
4. Cnattingius S. The epidemiology of smoking during pregnancy: smoking prevalence, maternal characteristics, and pregnancy outcomes. — Nicotine Tob Res. — 2004. — Vol.2. — P.125-140.
5. Ergin I, Hassoy H, Tanik FA, Aslan G. Maternal age, education level and migration: socioeconomic

- determinants for smoking during pregnancy in a field study from Turkey. — *BMC Public Health*. — 2010. — Vol.10. — P.325.
6. Giglia RC, Binns CW, Alfonso HS. Which women stop smoking during pregnancy and the effect on breastfeeding duration. — *BMC Public Health*. — 2006. — Vol.6. — P.195.
 7. Grijbovski A, Bygren LO, Svartbo B. Socio-demographic determinants of poor infant outcome in north-west Russia. — *Paediatr Perinat Epidemiol*. — 2002. — Vol.16. — P.255–262.
 8. Hoekzema L, Werumeus Buning A, Bonevski B, Wolke L, Wong S, Drinkwater P, et al. Smoking rates and smoking cessation preferences of pregnant women attending antenatal clinics of two large Australian maternity hospitals. — *Aust N Z J Obstet Gynaecol*. — 2014. — Vol.54. — P.53–58.
 9. Mohsin M, Bauman AE. Socio-demographic factors associated with smoking and smoking cessation among 426,344 pregnant women in New South Wales, Australia. — *BMC Public Health*. — 2005. — Vol.21. — P.138.
 10. Odland JØ, Nieboer E, Romanova N, Thomassen Y, Norseth T, Lund E. Urinary nickel concentrations and selected pregnancy outcomes in delivering women and their newborns among arctic populations of Norway and Russia. — *J Environ Monit*. — 1999. — Vol.1. — P.153–161.
 11. Schneider S, Schütz J. Who smokes during pregnancy? A systematic literature review of population-based surveys conducted in developed countries between 1997 and 2006. — *Eur J Contracept Reprod Health Care*. — 2008. — Vol.13. — P.138–147.
 12. Wright TE, Collier A. Agreement of umbilical cord drug and cotinine levels with maternal self-report of drug use and smoking during pregnancy. — *J Perinatol*. — 2012. — Vol.32. — P.156–157.

References

1. Sidorov P.I., Bocharova E.A., Solov'ev A.G. *Problemy rebenok: psichosocial'naya adaptacija i kachestvo zhizni*. — Arhangel'sk: Severnyj gosudarstvennyj medicinskij universitet, — 2005. — 217s. (In Rus).
2. Har'kova OA, Kiseleva LG, Solov'ev AG, Chumakova GN, Gryzunova EM. *Kliniko-psihologicheskie aspekty tabakokurenija beremennyh zhenshhin: obzor literatury // Obzory po klinicheskoj farmakologii i lekarstvennoj terapii*. — 2013. — № 2. — S.3–7. (In Rus).

Сведения об авторах

Харькова Ольга Александровна — к.псх.н., доцент кафедры психиатрии и клинической психологии Северного государственного медицинского университета (СГМУ), г.Архангельск. E-mail: harkovaolga@yandex.ru

Соловьев Андрей Горгоньевич — д.м.н., профессор, зав.кафедрой психиатрии и клинической психологии СГМУ, г.Архангельск. E-mail: asoloviev1@yandex.ru

Коваленко Антон Александрович — заведующий отделом, врач-онколог клинко-экспертного отдела Мурманского областного онкологического диспансера, г.Мурманск. E-mail: drkovalenko@rambler.ru

Одлан Йон — PhD, профессор Норвежского университета науки и техники, г.Тронхейм, Норвегия. E-mail: jon.oyvind.odland@uit.no

Психологическая структура алекситимического пространства у пациентов заболеваниями сердечно-сосудистой системы

Брель Е.Ю.¹, Бохан Н.А.², Стоянова И.Я.²

¹ Национальный исследовательский центр Томского государственного университета,

² Научно-исследовательский институт психического здоровья Томского научно-исследовательского медицинского центра

Резюме. В работе сообщается об особенностях структуры алекситимического пространства у пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, проводится сравнение полученных результатов с группами практически здоровых респондентов. Данная информация полезна для медицинских психологов при построении моделей клиничко-психологического сопровождения пациентов указанной категории.

Ключевые слова: алекситимия, алекситимическое пространство, психосоматические заболевания, алекситимия при сердечно-сосудистых заболеваниях.

Psychological structure of alexithymic space in patients with cardiovascular diseases

Brel' E.Yu.¹, Bokhan N.A.², Stoyanova I.Ya.²

¹ National Research Tomsk State University,

² Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences

Summary. The paper reports on the features of alexithymic space structure in patients with cardiovascular diseases, comparison of the obtained results with the group of healthy respondents. This information is useful for health psychologists to develop models of clinical-psychological support of patients of this category.

Key words: alexithymia, alexithymic space, psychosomatic disorders, alexithymia in cardiovascular diseases.

В рамках концепции алекситимии исследователи рассматривают некую специфическую совокупность признаков, характеризующую психический склад индивидов, предрасполагающий их к возникновению психосоматического заболевания [1, 2, 3, 4, 7, 14]. Авторы рассматривают значение психосоциальных факторов риска и их связи с соматическими факторами [9, 13, 15, 20]. Изменения в работе сердца проявляются при переживании человеком и положительных и отрицательных эмоций, но патологические нарушения функций сердечно — сосудистой системы связывают со страхом, гневом, яростью и тоской [5, 6, 8, 11, 12, 16, 18].

В литературе описан определенный враждебно-соперничающий тип поведения «А», который предрасполагает к нарушению коронарного кровообращения. Впервые этот тип поведения был рассмотрен в исследованиях Roseman, Friedman [21], а в дальнейшем его стали определять, как объективно выраженный [16].

В качестве основного элемента в поведении типа «А» выделяют враждебность [19, 22], что вполне согласуется с данными психоаналитических исследований, в которых враждебность традиционно определяется как одна из потенциальных причин развития сердечно-сосудистой патологии [10, 17]. Другая важная составляющая поведения типа А — страстное стремление индивида работать и добиваться успехов в своей профессии, а также значимого социального положения. Им свойственно нетерпение, беспокойство, в

целом напряженный жизненный ритм. В результате эти пациенты гораздо лучше ориентируются в профессиональной среде, и при этом становятся некомпетентными в близких семейных отношениях.

Материалы и методы исследования

Для изучения специфики выраженности алекситимии и ее отдельных психологических компонентов в структуре личности при соматических заболеваниях представленная нами диагностическая модель была использована в двух группах респондентов.

Группа 1 — 64 чел. (32 мужчины и 32 женщины), находящиеся на лечении в стационаре Кемеровского областного кардиологического диспансера с различными заболеваниями сердечно-сосудистой системы. Все испытуемые госпитализированы впервые. По результатам беседы с лечащими врачами и самими пациентами, направленной на изучение особенностей поведения, отношения к появлению кардиологического заболевания, к необходимости госпитализации и изменению привычного ритма жизни, все испытуемые были условно отнесены к категории кардиологических больных с поведением типа «А». Все респонденты социально успешны, работают в условиях ненормированного рабочего дня, оценивают себя как профессионалов в сфере своей деятельности. Некоторые отмечали, что «ничего страшного не произошло», что они «просто немного устали», выска-

зывали неудовольствие пребыванием в клинике и делились опасениями относительно оторванности от работы. Такие высказывания соответствуют описанию в литературе поведения коронарных больных, которые часто вытесняют физиологические ощущения и вполне терпимы (или безразличны) к симптомам болезни [5].

Группа 2 — 85 чел. (46 мужчин и 39 женщин). В ходе индивидуальной беседы с ними зафиксировано отсутствие у них каких-либо хронических соматических заболеваний. Исходя из определения здоровья как состояния физического, эмоционального и социального благополучия, а не только отсутствие болезней, мы относим их к категории «практически здоровых».

Рассматривая алекситимию как психологическую составляющую психического здоровья, при разработке диагностической программы мы выдвинули гипотезу о том, что этот феномен следует изучать не как изолированную психологическую характеристику личности, а при высокой степени ее выраженности как формирующую особое психологическое пространство, включающее высокую тревожность, выраженные враждебные реакции и низкие эмпатийные способности. Данный подход обусловил выбор психодиагностических методов исследования.

Диагностическая программа включала в себя следующие основные составляющие:

1. Структурированное интервью.
2. Психодиагностические методы исследования (Торонтская алекситимическая шкала (TAS), характерологический опросник Шмишека Г., шкала тревожности Тейлор Дж., тест опросник Басса А. и Дарки А., тест — опросник способности к эмпатии Юсупова И.М., опросник Айзенка Г.).

Следует отметить, что психологическое тестирование в группе 1 проводили в период относительной стабилизации состояния пациентов, чтобы исключить общую деморализацию испытуемых, связанную с необходимостью госпитализации и сменой привычного образа жизни, а также необходимость осознания болезни.

3. Методы статистической обработки и анализа результатов исследования (определение достоверности различий по t- критерию Стьюдента, корреляционный анализ по критерию ранговой корреляции Спирмена, анализ таблиц сопряженности по критерию Пирсона χ^2 , факторный анализ образов).

Результаты

Структурированное интервью с пациентами группы 1 показало, что они неохотно говорят о проявлениях болезни, испытывают затруднения в разграничении объективных физиологических симптомов и эмоционального состояния. На вопрос: «Расстроены ли вы тем, что попали в больницу?» отвечают отрицательно, но период пребывания в стационаре называют «пустой тратой времени», «напрасной суетой». При этом очень охотно беседуют о содержании своей професси-

ональной деятельности, сетуют на ограничения в пользовании мобильным телефоном и постоянно прогнозируют необходимость работать в авральном режиме при возвращении к своим служебным обязанностям. Они отмечают, что их родные проявляют раздражительность, негативно настроены к необходимости получения пациентом медицинской помощи. При этом сами пациенты в процессе беседы демонстрируют гневливость, неудовольствие, резкость суждений.

Тестирование с помощью Торонтской алекситимической шкалы позволило выявить высокую степень выраженности алекситимии у 50,0% женщин и 71,8% мужчин.

Сравнение результатов с аналогичными в выборке практически здоровых испытуемых показало, что в первой группе статистически достоверно более выражена алекситимия при средних значениях 68,44 и 74,77 соответственно ($t = 3,44$ и $p = 0,0006$).

При тестировании по опроснику Шмишека Г. выявлено, что в группе 1 преобладают неуравновешенный, педантичный, тревожный и дистимический типы. Статистически достоверно подтверждено, что у женщин более выражены неуравновешенность (средние значения 13,88 — у мужчин и 15,44 у женщин при $t = 2,02$ и $p = 0,04$), эмотивность (средние значения 13,97 — у мужчин и 17,71 у женщин при $t = 2,86$ и $p = 0,006$) и экзальтированность (средние значения 11,44 — у мужчин и 14,34 у женщин при $t = 2,02$ и $p = 0,04$).

При сравнении результатов выраженности явных акцентуаций характера у высокоалекситимичных испытуемых выявлено, что в группе 1 достоверно менее выражена гипертимность и экзальтированность и более выражены педантичность и тревожность (табл. 1).

Что касается показателей эмотивности, то следует заметить, что они статистически достоверно более высокие в 1 группе (и по выборке в целом, и отдельно в группах мужчин и женщин). Кроме того, при высоком уровне алекситимии эти респонденты также демонстрируют высокие показатели по эмотивности. Такие результаты противоположны по отношению к выборке практически здоровых испытуемых. Эти показатели могут свидетельствовать о двух возможных противоречивых тенденциях: либо они связаны с истинной способностью к сочувствию и сопереживанию пациентов с заболеваниями сердечно-сосудистой системы, либо являются следствием повышенной социальной желательности испытуемых данной группы, их стремлением к декларации того поведения, которое считается социально одобряемым и приемлемым. И в том, и в другом случае необходимо дополнительное исследование этих взаимосвязей.

При соотнесении результатов, полученных по шкале тревожности Дж.Тейлор с результатами по Торонтской алекситимической шкале, обнаружено, что при выраженной алекситимии в группе 1 не выявлено ни одного испытуемого с низким уровнем тревожности. Большинство пациентов

Таблица 1. Статистически достоверные различия в выраженности акцентуаций характера в группах 1 и 2 при высоком уровне алекситимии

	Средние значения		Значение t — критерия	p
	Группа 1	Группа 2		
Гипертимность	11,69	14,47	2,32	0,02
Эмотивность	16,23	13,0	3,09	0,002
Педантичность	13,84	11,8	2,37	0,01
Тревожность	12,77	9,92	2,52	0,01
Экзальтированность	13,38	17,0	2,99	0,003

(31,3% мужчин и 46,9% женщин) демонстрируют высокую степень выраженности двух изучаемых параметров одновременно. Низкий уровень тревожности фиксируется только в единичных случаях, при индивидуальной обработке данных при отнесении результатов к средним (на основании ключа) в значительном числе случаев значения приближены к высоким. Кроме того, установлено, что уровень тревожности пациентов 1 группы статистически достоверно выше, чем у практически здоровых испытуемых (при средних значениях 22,34 и 18,59 соответственно, $t = 3,2$ и $p = 0,001$). В женской и мужской выборках 1 группы уровень тревожности также статистически более высокий (у женщин при средних значениях 19,51 и 23,59; $t = 2,41$ и $p = 0,01$; у мужчин при средних значениях 17,0 и 21,14; $t = 2,62$ и $p = 0,009$). Статистически достоверных различий по уровню тревожности в группах низко-, средне- и высокоалекситимичных респондентов не выявлено, однако зафиксировано, что даже при низком уровне алекситимии респонденты группы 1 более тревожны, чем практически здоровые (при средних значениях 21,25 и 15,55 соответственно; $t = 2,45$ и $p = 0,02$).

Психодиагностика с помощью опросника А. Басса и А. Дарки выявила преобладание в первой группе высокого уровня физической агрессии (43,8%), обиды (34,4%), подозрительности (50,0%), чувства вины (70,3%), а также общего индекса враждебности (54,6%). Полученные результаты вполне согласуются с данными литературных источников, в которых враждебность рассматривается как один из ключевых признаков в формировании и развитии нарушений сердечно-сосудистой деятельности. Известны исследования, в которых авторы доказывают связь враждебности с тяжестью ишемической болезни сердца [7, 11]. В нашем случае интерес вызывает столь высокая степень выраженности в исследуемой группе аутоагрессивных реакций. Статистически достоверно, что показатели групп низко-, средне- и высокоалекситимичных респондентов по шкалам опросника А. Басса и А. Дарки не отличаются.

Анализ результатов тестирования по опроснику Айзенка Г. показывает, что в группе 1 значительно чаще (по сравнению с группой 2) представлены флегматический и меланхолический

типы: флегматический тип в группе практически здоровых испытуемых встречается только в 14,8% случаев, а меланхолический — в 9,4%. При этом, по сравнению с практически здоровыми испытуемыми зафиксированы статистически более низкие показатели по экстраверсии (при средних значениях 11,28 и 14,36 соответственно, $t = 5,39$ и $p = 0,00001$) и более высокие показатели по нейротизму (при средних значениях 13,29 и 11,71 соответственно, $t = 2,41$ и $p = 0,02$). Эта тенденция сохраняется и в группе мужчин и в группе женщин: у мужчин группы 1 менее выражена экстраверсия (при средних значениях 10,59 и 14,94 соответственно, $t = 5,2$ и $p = 0,00001$) и более высокий показатель по нейротизму (при средних значениях 13,53 и 11,36 соответственно, $t = 2,23$ и $p = 0,02$); у женщин также статистически более низкий показатель по экстраверсии (при средних значениях 11,96 и 14,02 соответственно, $t = 2,61$ и $p = 0,009$). Эти результаты соответствуют данным, полученным по опроснику Шмишека Г. (гипертимность и тревожность), а также по шкале тревожности Дж. Тейлор.

Соотношение типов темперамента с выраженностью алекситимии в исследуемой группе показало, что при высоком уровне алекситимии наиболее выражены холерический и меланхолический типы, общей чертой которых является эмоциональная нестабильность.

Интерес вызывает, на наш взгляд, незначительное, но очевидное увеличение средних значений по экстраверсии при возрастании показателей по алекситимии у «практически здоровых» испытуемых и их уменьшение у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. По степени выраженности нейротизма достоверных различий в исследуемых группах не обнаружено.

При проведении диагностики по методике И.М. Юсупова выявлены отличия в выраженности эмпатии в группах: как по выборке в целом, так и по выборке мужчин, испытуемые группы 1 демонстрируют статистически достоверно более низкие показатели по эмпатии, чем практически здоровые (табл. 2).

При сопоставлении количественных показателей по алекситимии и по уровню эмпатии у женщин группы 1 при средних и низких значениях по алекситимии высокий уровень эмпатии вооб-

Таблица 2. Статистически достоверные различия в выраженности эмпатии				
	Средние значения		Значение t — критерия	p
	Группа 1	Группа 2		
Различия по группам в целом				
Эмпатия с животными	6,55	7,8	3,06	0,002
Эмпатия с детьми	7,29	8,47	2,63	0,008
Эмпатия с героями худож. произведений	5,92	6,91	2,45	0,01
Эмпатия с незнакомыми людьми	8,12	7,14	2,32	0,02
Различия по группам мужчин				
Эмпатия с животными	5,53	8,4	4,09	0,0001
Эмпатия с детьми	6,16	8,78	4,28	0,00007
Эмпатия с героями худож. произведений	4,85	7,38	4,28	0,00003
Эмпатия сумма	40,25	49,0	3,9	0,0001
Различия по группам женщин				
Эмпатия с незнакомыми людьми	6,81	8,86	3,71	0,0002

ще не выявлен, а у мужчин только при средних значениях алекситимии отмечен в единичных случаях. Также обнаружено, что при высоких значениях по алекситимии они по сравнению с практически здоровыми менее эмпатичны в целом (при средних значениях 41,51 и 47,64 соответственно, $t = 2,74$ и $p = 0,007$), а также демонстрируют более низкий уровень эмпатии с животными (при средних значениях 5,88 и 7,64 соответственно, $t = 3,14$ и $p = 0,002$), с детьми (при средних значениях 6,36 и 8,28 соответственно, $t = 3,19$ и $p = 0,001$) и с героями художественных произведений (при средних значениях 5,54 и 7,21 соответственно, $t = 2,74$ и $p = 0,007$).

При проведении факторного анализа результатов группы 1 все факторизуемые параметры были сгруппированы в четыре смысловых фактора.

В первый фактор со значимыми положительными вкладами вошли практически все шкалы опросника А. Басса и А. Дарки: косвенная агрессия (0,58), раздражение (0,62), обида (0,67), подозрительность (0,81), чувство вины (0,64), индекс враждебности (0,92) и индекс агрессивности (0,78). Фактор был назван нами «Проявленная враждебность», поскольку включает в себя скрытые формы именно враждебного отношения к окружающему миру (обида, подозрительность и косвенную агрессию). Такие данные соответствуют материалам литературных источников, в которых многие авторы отмечают, что враждебность является одним из ядерных признаков в структуре личности пациентов с ишемической болезнью сердца, особенно, если их поведение развивается по типу «А» (именно так, как в случае с респондентами исследуемой выборки). В нашем случае этот фактор является ведущим, на что указывает его наиболее высокое по сравнению с остальны-

ми собственное значение (9,09), а также процент объясняемой дисперсии (15,15).

Второй фактор, названный «Гипоэмпатийные переживания», включает все шкалы опросника И.М.Юсупова, представленные достоверно высокими отрицательными вкладами (от показателя по эмпатии к детям (- 0,62) до общего индекса эмпатии (- 0,97). Сочетание эмпатических характеристик в одном смысловом факторе отвечает неспособности при выраженной алекситимии к эмоциональному резонансу и способствует фиксации на соматическом компоненте собственного состояния.

В третий фактор вошли только три параметра с положительно высокими значимыми вкладами: физическая агрессия (0,56), вербальная агрессия (0,51) и индекс агрессивности (0,59). Сочетание этих характеристик обусловило название фактора — «Проявленная агрессивность». На наш взгляд, при выраженной враждебности и сниженной способности к сочувствию и состраданию, при невозможности адекватной оценки эмоциональных последствий своего поведения вполне логична и готовность индивида к открытому агрессивному противодействию ситуации.

Четвертый фактор «Тревожная активность» (процент объясняемой дисперсии 8,74) объединил с положительными значимыми вкладами следующие характеристики: гипертимность (0,62), тревожность (0,52), демонстративность (0,55), тревожность по шкале Дж. Тейлор (0,62), экстраверсия (0,59) и нейротизм (0,51). В соответствии с тем, что мы относим испытуемых данной выборки к респондентам с поведением типа «А», сочетание данных характеристик в пространстве одного смыслового фактора вполне логично: у больных с заболеваниями сердечно-сосудистой систе-

мы достаточно ярко выражена идентификация со своей профессией, которая требует от них ответственности стереотипам социальной успешности, постоянной активной деятельности, а значимость этой деятельности определяет и напряженный жизненный ритм. В связи с этим высока роль тревожных характеристик, которые запускают механизмы активности, на основании ответственности, цейтнота, ощущения дефицита времени и постоянного стремления к успеху. Логично включение в данный фактор демонстративности, которая характеризуется желанием быть признанным, успешным, стремлением к положительным оценкам социального окружения и признанию своих, в данном случае профессиональных заслуг.

При проведении факторизации всех исследуемых характеристик с целью изучения структуры личности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями исследуемые параметры были сгруппированы в пять основных смысловых фактора.

Важные результаты получены в отношении пятого фактора, который образован единственной характеристикой — алекситимией — со значимым положительным вкладом 0,65. Данный фактор не является ключевым в структуре личности респондентов группы 1, однако он достаточно выражен, о чем свидетельствует его собственное значение (3,20) и процент объясняемой дисперсии (5,16).

Обсуждение

Алекситимия как психологическая характеристика значительно выражена и фиксируется отдельным фактором в структуре личности пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. В связи с этим ее роль становится определяющей в личностных проявлениях пациентов с поведением типа «А». Клинико — психологическая модель формирования расстройства может быть описана следующим образом. Избыточная включенность в профессиональную деятельность с упором на аналитическое мировосприятие в ущерб рефлексии и чувственной переработке информации, формирует почву общей эмоциональной некомпетентности, неумении строить конструктивные эмпатичные взаимоотношения с миром. Ритм жизни не оставляет времени на эмоциональные переживания. Эмоции не вписываются в сферу компетентности, не оцениваются и не учитываются. В результате недостаточность эмоционального реагирования становится основой для формирования и развития соматического заболевания. Дополнительными факторами становится игнорирование болезненных симптомов и негативной динамики соматического статуса. Наличие расстройства оценивается пациентом как препятствие осуществления актуальной профессиональной деятельности в рамках привычного образа жизни. Необходимость разграничения эмоционального и физиологического состояния не реализуется в связи с преобладанием алекситимии. В результате отмеча-

ется невысокая эффективность общего терапевтического воздействия.

Для повышения результативности лечения необходимо создание программы клинико-психологической реабилитации пациентов. Ее направленность обусловлена необходимостью компенсации алекситимии. Программа должна быть направлена на расширение спектра моделей адекватного эмоционального реагирования, формирование опыта двумерного (когнитивного и эмоционального) отзеркаливания проблемы. Новый опыт будет способствовать осознанию собственных эмоциональных переживаний, умению их идентифицировать и контролировать негативные изменения соматического состояния. Это будет благоприятствовать интенсификации лечения при активном участии самого больного в процессе выздоровления.

Таким образом, алекситимия значительно выражена в структуре личности пациентов с нарушениями сердечно-сосудистой деятельности и представляет собой отдельный фактор в этой структуре. В связи с этим, очевидно ее участие в формировании специфики поведения, особенно у пациентов с поведением типа «А». Их активная концентрация на профессиональной деятельности, постоянное стремление к достижению успехов и потребность в признании создает базу для общей эмоциональной некомпетентности, неумении строить конструктивные эмпатичные взаимоотношения с миром. Их ритм жизни не оставляет времени на оценку собственного эмоционального состояния и глубокий анализ своих переживаний. Эмоции не вписываются в сферу их компетентности и в результате не оцениваются, не анализируются и не учитываются. Такое вытеснение эмоций и служит основой для формирования и развития соматического заболевания. При его возникновении наблюдается момент игнорирования болезненных симптомов и изменения соматического статуса. Однако, наличие болезни может быть оценено пациентом как препятствие для осуществления профессиональной деятельности в рамках привычного образа жизни. Необходимые изменения приводят к потребности разграничения эмоционального состояния и физиологического, чему и препятствует алекситимия. В результате отмечается низкая эффективность общего терапевтического воздействия.

Для повышения результативности лечения необходима разработка и апробация модели клинико-психологического сопровождения пациентов, направленного на обучение больных построению нового арсенала способов конструктивного взаимодействия с социумом, в котором значительное место будет отведено осознанию собственных эмоциональных переживаний, умению их идентифицировать и отделять от изменения соматического состояния.

Литература

1. Агафьина С.Г. Алекситимия как феномен клинической психологии. Проблемы исследований. Современные проблемы психологии и образования в контексте работы с различными категориями детей и молодежи: материалы науч.-практ. конф. Москва, 18 февраля 2016 г. — М. — 2016. — С. 156-176.
2. Белокрылова М.Ф., Мучник М.М. Алекситимия и соматизация: уровень алекситимии у больных с функциональными кардиоваскулярными расстройствами. — Сибирский вестник психиатрии и наркологии. — 2000. — №1. — С. 39-42.
3. Былкина Н.Д. Развитие зарубежных психосоматических теорий. — Психологический журнал. — 1997. — №18. — С. 149-160.
4. Гаранян Н.Г., Холмогорова А.Б. Концепция алекситимии. — Журнал социальной и клинической психиатрии. — 2003. — № 1. — С.128-145.
5. Грекова Т.И., Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В. Алекситимия в структуре личности больных ишемической болезнью сердца. — Клиническая медицина. — 1997. — № 11. — С. 32-34.
6. Дроздова И. В., Демченко М.В. Врожденные пороки сердца: алекситимические и личностные особенности. — Журнал Гродненского государственного медицинского университета. — 2013. — № 3. — С. 70-73.
7. Искусных А. Ю. Алекситимия. Причины и риски возникновения расстройства. Личность, семья и общество: вопросы педагогики и психологии. — 2015. — № 53. — С. 59-68.
8. Копылов Ф.Ю., Медведев В.Э., Никитина Ю.М. Прогностическое значение психических и патохарактерологических расстройств в прогрессировании ишемической болезни сердца. — Кардиол. и серд.-сосуд. хир. — 2008. — Т. 3. — С. 24-27.
9. Коростелева И.С., Ротенберг В.С. Проблема алекситимии в контексте психосоматических расстройств. Телесность человека: междисциплинарные исследования. — М. — 1993. — С.142-150.
10. Левишунова Е. Н. Взаимосвязь агрессивности и алекситимически подобных проявлений личности. — Философия образования. — 2010. — № 2. — С. 233-240.
11. Провоторов В.М., Кравченко А.Я., Будневский А.В., Грекова Т.И. Традиционные факторы риска ИБС в контексте проблемы алекситимии. — Российский медицинский журнал. — 1998. — № 6. — С. 45-47.
12. Провоторов В.М., Будневский А.В., Кравченко А.Я., Грекова Т.И. Психосоматические соотношения у больных ишемической болезнью сердца с алекситимией. — Кардиология. — 2001. — Т. 41. — № 2. — С. 46-49.
13. Смулевич А.Б., Сыркин А.Л., Дробинцев М.Ю., Иванов С.В. — Психокardiология. — М. — 2005. — 784 с.
14. Тархан А.У., Ерошин С.П. Роль алекситимии в развитии эмоциональных и невротических расстройств при алкогольной зависимости. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2013. — №4. — С. 51-57.
15. Урванцев, Л.П. Алекситимия как фактор психосоматических заболеваний. — Ярославль: Ярославский государственный университет. — 2000. — 160 с.
16. Юрьева Т.В., Хватова Ю.Г. Когнитивно-эмоциональные особенности пациентов с ишемической болезнью сердца. Вестник Тамбовского университета. Серия Естественные и технические науки. — 2014. — Т. 19. — №1. — С.118-120.
17. Burns J.W., Hutt J., Weidner G. Effects of Demand and Decisions Latitude on Cardiovascular Reactivity among Coronary-Prone Women and Men. — J. of Behavioral Medicine. — 1993. — V.19. — P.122-128.
18. Cohen S., Kaplan J.R., Manuck S.B. Social support and coronary heart disease. Underlying psychological and biological mechanisms // Shumaker S.A., Czajkowski S.M. Social support and cardiovascular disease. — Plenum: New York. — 1994.
19. Dembroski T.M., MacDougal J.M., Costa P.T., Grandits G.A. Components of hostility as predictors of sudden death and myocardial infarction in the Multiple Risk Factor Intervention Trial. — Psychosomatic Medicine. — 1989. — Vol.51. — P.514-522.
20. Kubzansky L.D., Davidson K.W., Rozanski A. The Clinical Impact of Negative Psychological States: Expanding the Spectrum of Risk for Coronary Artery Disease // Psychosomatic. Med. — 2005. — V. 67. — P. 10-14.
21. Rosenman R.H., Friedman M. The possible relationship of the emotions to clinical coronary heart disease. // Hormones and atherosclerosis. — Academic Press, New York. — 1959. — P.63-68.
22. MacDougal J.M., Dembroski T.M., Dimsdale J.E., Hackett T.P. Components of Type-A, hostility and anger- in: Further relationships to angiographic findings.// Health Psychology. — 1985. — Vol. 4. — P.137-152.

References

1. Agaf'ina S.G. Aleksitimiya kak fenomen klinicheskoy psikhologii. Problemy issledovaniy. Sovremennye problemy psikhologii i obrazovaniya v kontekste raboty s razlichnymi kategoriyami detey i molodezhi: materialy nauch.-prakt. konf. Moscow, 18 February. — М. — 2016. — P.156-176.
2. Belokrylova M.F., Muchnik M.M. Aleksitimiya i somatizatsiya: uroven' aleksitimii

3. *u bol'nykh s funktsional'nymi kardiovaskulyarnymi rasstroystvami.* — *Sibirskiy vestnik psikiatrii i narkologii.* — 2000. — № . — P. 39—42.
4. Bylkina N.D. Razvitie zarubezhnykh psikhosomaticheskikh teoriy. — *Psikhologicheskiy zhurnal.* — 1997. — № 18. — P.149—160.
5. Garanyan N.G., Kholmogorova A.B. Kontseptsiya aleksitimii. — *Zhurnal sotsial'noy i klinicheskoy psikiatrii.* — 2003. — № 1. — P.128-145.
6. Grekova T.I., Provotorov V.M., Kravchenko A.Ya., Budnevsky A.V. Aleksitimiya v strukture lichnosti bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa. — *Klinicheskaya meditsina.* — 1997. — № 11. — P. 32—34.
7. Drozdova I.V., Demchenko M.V. Vrozhdennye poroki serdtsa: aleksitimicheskie i lichnostnye osobennosti. — *Zhurnal Grodnenskogo gosudarstvennogo meditsinskogo universiteta.* — 2013. — № 3. — P.70—73.
8. Iskusnykh A.Yu. Aleksitimiya. Prichiny i riski vozniknoveniya rasstroystva. Lichnost', sem'ya i obshchestvo: voprosy pedagogiki i psikhologii. — 2015. — № 53. — P.59-68.
9. Kopylov F.Yu., Medvedev V.E., Nikitina Yu.M. Prognosticheskoe znachenie psikhicheskikh i patokharakterologicheskikh rasstroystv v progressirovanii ishemicheskoy bolezni serdtsa. — *Kardiolog. i serd.-sosud. khir.* — 2008. — Vol.3. — P.24-27.
10. Korosteleva I.S., Rotenberg V.S. Problema aleksitimii v kontekste psikhosomaticheskikh rasstroystv. *Telesnost' cheloveka: mezhdistsiplinarnye issledovaniya.* — M. — 1993. — P.142-150.
11. Levshunova E. N. Vzaimosvyaz' agressivnosti i aleksitimicheskikh podobnykh proyavleniy lichnosti. — *Filosofiya obrazovaniya.* — 2010. — № 2. — P. 233—240.
12. Provotorov V.M., Kravchenko A.Ya., Budnevsky A.V., Grekova T.I. Traditsionnye faktory riska IBS v kontekste problemy aleksitimii. — *Rossiyskiy meditsinskiy zhurnal.* — 1998. — № 6. — P. 45—47.
13. Provotorov V.M., Budnevsky A.V., Kravchenko A.Ya., Grekova T.I. Psikhosomaticheskie sootnosheniya u bol'nykh ishemicheskoy boleznyu serdtsa s aleksitimiey. — *Kardiologiya.* — 2001. — Vol. 41. — P. 46—49.
14. Smulevich A.B., Syrkin A.L., Drobizhev M.Yu., Ivanov S.V. Psikhokardiologiya. — M. — 2005. — 784 p.
15. Tarkhan A.U., Eroshin S.P. Rol' aleksitimii v razvitii emotsional'nykh i nevrozopodobnykh rasstroystv pri alkogol'noy zavisimosti. — *Obozrenie psikiatrii i meditsinskoy psikhologii im. V.M.Bekhtereva.* — 2013. — № 4. — P. 51-57.
16. Urvantsev, L. P. Aleksitimiya kak faktor psikhosomaticheskikh zabolevaniy. — Yaroslavl': Yaroslavskiy gosudarstvennyy universitet. — 2000. — 160 p.
17. Yur'eva T.V., Khvatova Yu.G. Kognitivno-emotsional'nye osobennosti patsientov s ishemicheskoy boleznyu serdtsa. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Estestvennye i tekhnicheskie nauki.* — 2014. — Vol. 19. — No. 1. — P. 118-120.

Сведения об авторах

Брель Елена Юрьевна — кандидат психологических наук, доцент, начальник учебного управления Национального исследовательского центра, Томский государственный университет. E-mail: brelelena@mail.ru

Бохан Николай Александрович — доктор медицинских наук, академик РАН, профессор, директор НИИ психического здоровья ТНИМЦ. E-mail: bna909@mail.ru

Стоянова Ирина Яковлевна — доктор психологических наук, ведущий научный сотрудник отделения аффективных состояний НИИ ПЗ ТНИМЦ. E-mail: Ithka1948@mail.ru

Первичные цефалгии и нарушения когнитивных функций — патогенетически связанные коморбидные состояния

Искра Д.А., Лобзин В.Ю., Калыгин С.А.

Военно-медицинская академия имени С.М. Кирова, Санкт-Петербург

Резюме. Проблема первичных головных болей имеет важное медико-социальное значение, поскольку до 3% взрослых лиц в популяции теряют возможности полноценного трудового и социального функционирования. Феномен центральной сенситизации является одним из основных патофизиологических звеньев первичной цефалгии. NMDA-рецепторы вовлечены как в инициацию, так и в поддержание механизмов долговременной центральной сенситизации. Активация этих рецепторов возбуждающим нейромедиатором глутаматом имеет значение в инициации первичных головных болей. В свою очередь, в развитии когнитивных нарушений важную роль играют механизмы глутаматергической эксайтотоксичности, также возникающий вследствие гипервозбудимости NMDA-рецепторов. Таким образом, очевидно, что механизмы изменения антиноцицептивной системы при первичных головных болях и развития глутаматергической эксайтотоксичности при деменциях тесно взаимосвязаны.

Взаимоотношение между соматическими симптомами, такими как головная боль при деменции и ее клиническими проявлениями, представляется в настоящее время большим, чем просто коморбидность. В отношении мигрени и головной боли напряжения показана четкая связь между выраженностью цефалгии и тяжестью когнитивных расстройств.

Таким образом, прослеживается достоверная взаимосвязь между развитием первичной головной боли и интеллектуально-мнестическим снижением, учитывая общность патофизиологических механизмов, что имеет важное практическое значение с позиции возможной коррекции препаратами-модуляторами NMDA-рецепторов. Мемантин оказывает терапевтический эффект не только в отношении когнитивных нарушений, но и существенно влияет на частоту и выраженность первичной головной боли.

Ключевые слова: первичная головная боль, деменция, мигрень, болезнь Альцгеймера, головная боль напряжения, сенситизация, NMDA-рецепторы

Primary headaches and cognitive disorders — pathophysiologically associated and comorbidity conditions.

Iskra D.A., Lobzin V.Yu., Kalygin S.A.

Military Medical Academy n.a. S.M. Kirov, Saint-Petersburg

Abstract. Primary headaches (migraine, tension-type headache and other primary headaches) cause 3% of all disability cases in adult population, fully decrease possibilities of social functioning. The phenomenon of the central sensitization is one of the fundamental pathophysiological units of primary headaches. NMDA receptors are involved both in initiation and in maintaining of mechanisms of a long-term central sensitization. NMDA activation by glutamate play important role in the initiation of primary headaches. Cognitive impairment development also conducted with NMDA-excitotoxicity due to hyper excitability of NMDA receptors. Thus, it is evident that mechanisms of antinociceptive changes in primary headaches and development of a glutamate excitotoxicity are strongly interdependent.

Relationship between somatic symptoms, such as headache in dementia and cognitive symptoms now is represented more widely than just a comorbidity. The gravity of migraine, tension-type headache and severity of cognitive impairment are strongly connected.

Thus, the reliable interrelation between development of primary headache and cognitive decrease is traced, considering a community of pathophysiological mechanisms that has important practical value due to possible correction by NMDA-antagonists. Memantine not only slows the progression of cognitive symptoms in dementia, but also significantly influences the frequency and expressiveness of primary headache.

Key words: primary headache, dementia, migraine, Alzheimer's disease, tension-type headache, central sensitization, NMDA receptors

Когнитивные нарушения являются наиболее частым и распространенным клиническим проявлением дегенеративной и цереброваскулярной патологии головного мозга. В настоящее время деменция зарегистрирована у 47,5 млн. пациентов в общей популяции, а ежегодный

рост заболеваемости составляет 7,7 млн. больных. Нельзя не отметить, что когнитивные расстройства значительно ухудшают социальную адаптацию пациентов, являясь одной из основных причин инвалидизации лиц старшей возрастной группы. Однако выявление данной патологии на ран-

них стадиях позволит начать своевременное патогенетическое лечение, способствующее замедлению или предотвращению развития когнитивных нарушений, что, безусловно, приведет к повышению уровня жизни таких пациентов [1, 2].

Основываясь на приведенных данных, особое внимание необходимо уделять факторам риска развития когнитивных нарушений, а также прогрессирующим стадиям когнитивных расстройств. В настоящее время известно, что риск развития когнитивных нарушений сосудистого и нейродегенеративного генеза повышается при диабете, гипергомоцистеинемии, дислипидемии, токсическом ожирении, артериальной гипертензии, метаболическом синдроме, генетических мутациях [3]. В течение последних лет написаны единичные работы о возможном определении первичных головных болей как фактора риска когнитивных нарушений [4, 5, 6, 7]. Учитывая, что первичные цефалгии имеют довольно высокую частоту встречаемости, достигающую в общей популяции при головной боли напряжения 80%, а при мигрени — 14%, разбор результатов статистических анализов, проведенных в этих исследованиях, с последующей оценкой, будет довольно важен и перспективен для теоретической и практической медицины [8].

Цель исследования: посредством анализа данных отечественных и зарубежных литературных источников определить роль и место первичных головных болей в развитии когнитивных расстройств.

Результаты проведенных исследований на больших выборках пациентов с использованием методов и средств современной статистики свидетельствуют о подтвержденном повышении риска развития болезни Альцгеймера, сосудистой деменции и деменции с тельцами Леви у пациентов с мигренью [5, 6, 9]. Достоверные причины пока не ясны. Первоначально данное обстоятельство объяснялось сходными факторами риска развития этих патологий. В настоящее же время принята нейроваскулярная концепция патогенеза мигрени, предполагающая опосредованное участие сосудистого компонента в развитии болевой атаки [8]. Таким образом, микроангиопатии при сахарном диабете, артериальная гипертензия, сосудистые факторы в рамках других коморбидных состояний, которые способствуют развитию когнитивных расстройств, могут иметь определенное значение и для динамики мигрени.

Коморбидность мигрени и сосудистой патологии достаточно хорошо изучена, а вышеуказанные факторы риска играют важнейшую роль в дебюте прогрессировании сердечно-сосудистых и цереброваскулярных заболеваний [10, 11, 12]. У данной группы пациентов инсульты встречаются в 1,5 раза, а инфаркт миокарда примерно в 2 раза чаще, чем в общей популяции. Так же обращает на себя внимание повышение вероятности выявления в головном мозге очагов сосудистого генеза при нейровизуализации у пациентов с субклиническим течением сосудистого процесса и ми-

гренью с аурой почти в 14 раз. Приблизительно на 40% у пациентов с мигренью возрастает риск смертности от сосудистых заболеваний.

Однако статистический анализ валидных выборок пациентов показал отсутствие связи ассоциации мигрени и сосудистой патологии с факторами риска развития последних. Вероятность развития сосудистых расстройств у пациентов с факторами риска была повышена в равной степени как при мигрени, так и без нее. В то же время гендерная принадлежность (женский пол) представлялась более значимой причиной выявленной коморбидности. В связи с этим, к возможным причинам ассоциации мигрени с сосудистой патологией относятся: провоспалительный и прокоагулянтный статус пациентов; приём пациентами триптанов; микроэмболии при патологии овального окна; периодические эпизоды ишемии мозга, сопровождающие феномен распространяющейся корковой депрессии при мигренозных атаках [6, 13, 14].

В результате анализа причин ассоциации мигрени и когнитивных расстройств были получены схожие результаты. Вероятность развития когнитивных расстройств у пациентов с факторами риска развития данной патологии была повышена в равной степени как у пациентов с мигренью, так и у пациентов без нее. Частота возникновения когнитивных расстройств достоверно повышалась у женщин с мигренью, а также у пациентов с тяжелыми частыми эпизодическими и хроническими формами цефалгий [5, 6].

Норвежские учёные с 1984 по 2008 год проводили лонгитюдное трехстадийное исследование, направленное на поиск ассоциаций между цефалгиями немигренозного происхождения и когнитивными расстройствами. По результатам исследований была подтверждена взаимосвязь данных патологий [7]. Исследование действительно проводилось по всем правилам доказательной медицины, однако авторы не учли одного существенного недостатка — однозначно определить форму немигренозных головных болей, повышающих вероятность возникновения когнитивных расстройств, не представлялось возможным в результате специфики критериев отбора.

Однако, основываясь на опыте предыдущих исследователей, группа учёных из Тайваня провела национальное ретроспективное популяционное когортное исследование, изучающее головную боль напряжения как фактор риска развития когнитивных нарушений [4]. База данных для статистического анализа насчитывала почти 14 тысяч пациентов с диагностированной головной болью напряжения в период с 2000 по 2006 год. Более 55 тысяч респондентов составляли контрольную группу, а набор материала завершился в 2011 году. В обеих выборках выделялись подгруппы с наличием факторов риска развития когнитивных нарушений (диабет, сердечная недостаточность, инсульт, депрессия, дислипидемия, ишемическая болезнь сердца, мигрень, артериальная гипертензия, фибрилляция предсердий, черепно-мозговая трав-

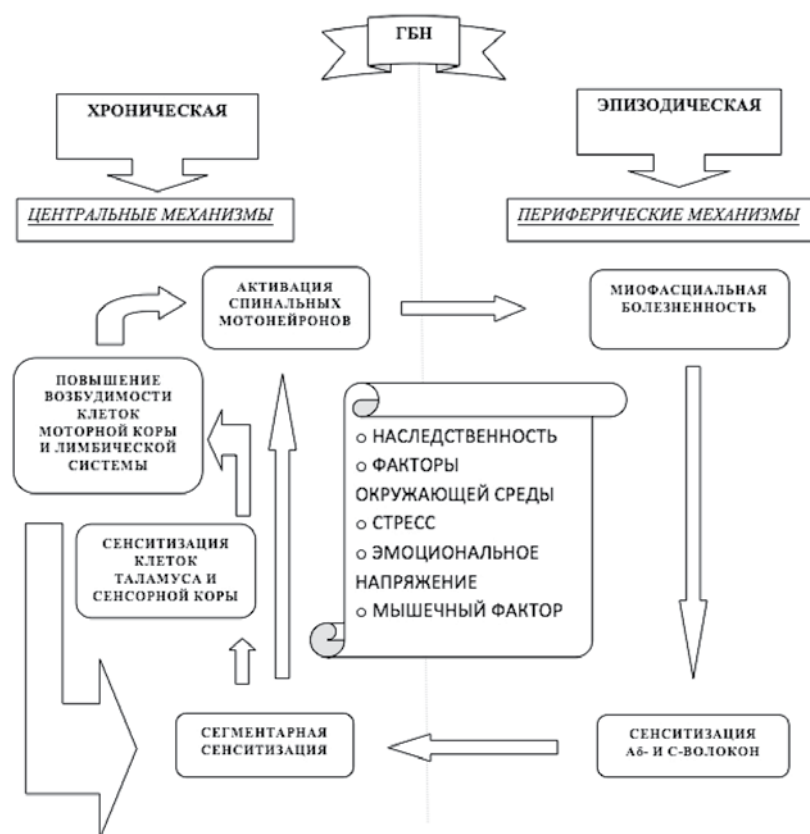


Рис. 1. Этиопатогенез головной боли напряжения

ма, болезнь Паркинсона, хроническая обструктивная болезнь легких). В результате исследований повышенная вероятность развития когнитивных нарушений была определена у пациентов с головной болью напряжения. При этом когнитивные расстройства также чаще возникали в старших возрастных группах, у лиц женского пола и при хронических формах цефалгии. Коморбидная патология, не являясь определяющим фактором, увеличивала вероятность возникновения когнитивных нарушений.

Риск развития когнитивных нарушений действительно повышается у пациентов с головной болью напряжения, однако, общие факторы риска этих заболеваний, в данном случае, не играют значимой роли, но определяется прямо пропорциональная зависимость между тяжестью цефалгий и частотой отсроченно развивающихся когнитивных расстройств. Такие данные свидетельствуют о том, что механизмы развития хронической головной боли одновременно могут являться и факторами, предрасполагающими к деменции. Феномен центральной сенситизации — повышение возбудимости церебральных и спинальных нейронов ноци- и антиноцицептивной систем, играет важнейшую роль в генезе хронических форм цефалгий.

Основываясь на результатах исследования патогенеза головной боли напряжения можно утверждать, что хроническая форма цефалгии развивается из частой эпизодической боли, а по-

добное прогрессирование цефалгии наблюдается у лиц, в свою очередь предрасположенных к центральной сенситизации (Рисунок 1). В результате длительной болевой импульсации стриггерных зон избыточно тонизированных перикраниальных мышц и мышц верхнего плечевого пояса у этих пациентов повышается возбудимость ноцицептивных нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва. Можно предположить, что эта сенситизация также потенцируется нарушениями супрануклеарного и супраспинального торможения ноцицептивной передачи. В результате нарушения нисходящего контроля изменяется функционирование афферентных Аβ-волокон клеток задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, они начинают стимулировать ноцицептивные нейроны, вместо должного ингибирования Аδ- и С-волокон по механизму пресинаптического торможения. Это приводит как к снижению порога их возбуждения, так и к увеличению числа клеток, задействованных в обработке болевого сигнала на стволовом и спинальном уровне. Значительно возрастающая афферентация с расширенных рецептивных полей влечет за собой сенситизацию нейронов сенсорной коры и таламуса. Посредством этих структур осуществляется активация эфферентных модулей лимбической системы и моторной коры. Активация этих зон приводит к ослаблению эфферентного торможения и, следовательно, к значительному ухудшению ноцицеп-

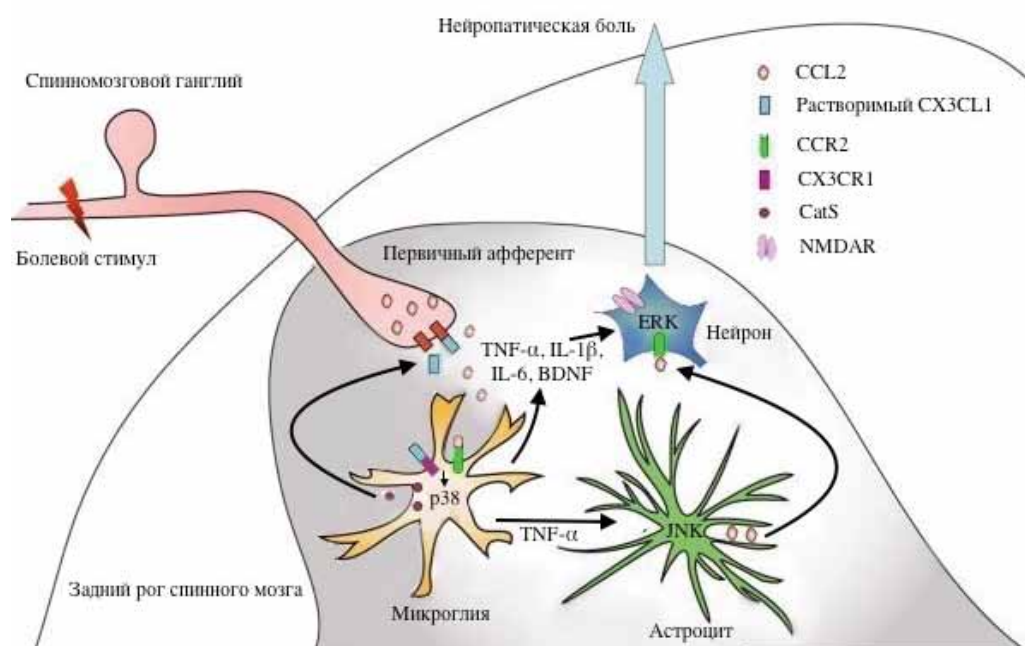


Рис. 2. Механизмы центральной сенситизации при нейропатической боли (Адаптировано из [15])

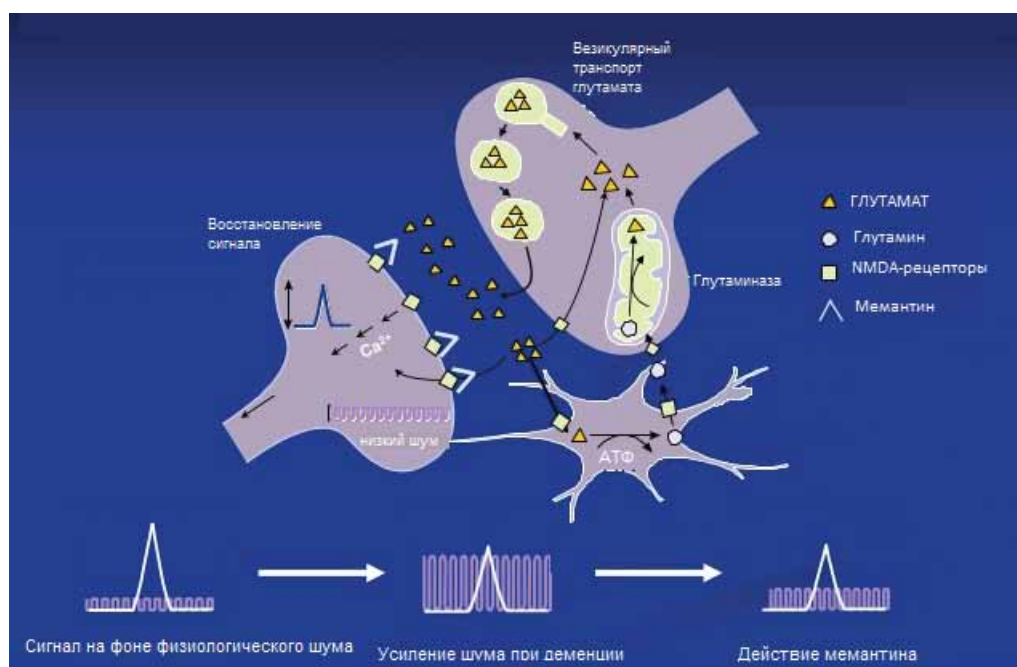


Рис. 3. Глутамин-глутаматная NMDA-рецепторная система в норме и при деменции (адаптировано из [28]).

тивной передачи с развитием так называемой генерализованной гипералгезии. Кроме того, активация периферических мотонейронов стволового и спинального уровня потенцирует напряжением перикраниальных мышц и мышц плечевого пояса.

Развитие центральной сенситизации реализуется посредством NMDA (N-метил D-аспартат) рецепторов — основных анатомических субстратов синапсов нейронов задних рогов спинного мозга и чувствительных ядер тройничного нерва, ответственных за прием и кодировку болевого сигнала. Активация NMDA-рецепторов происходит под воздействием главного быстро возбуждающего нейротрансмиттера центральной нервной системы — глутамата. При хроническом болевом синдроме заметно изменяется функционирование глиальных элементов (микроглии и астроцитов) в зоне первого переключения ноцицептивного сигнала (Рис.2). Болевая импульсация приводит к выделению хемокинов (CX3CL1 и CCL2) с поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и экспрессии хемокиновых рецепторов (CX3CR1 и CCR2) микроглиальных клеток. Активация этих рецепторов индуцирует внутриклеточное фосфорилирование по p38 сигнальному пути (p38 — митоген-активируемая протеинкиназа), что приводит к образованию провоспалительных цитокинов (IL-1 β , IL-6 — интерлейкин 1 β , интерлейкин 6), факторов роста (TNF- α — фактор некроза опухоли альфа, BDNF — нейротрофический фактор головного мозга), а также некоторых протеаз (CatS — лизосомальная цистеиновая протеаза катепсин S). Последняя расщепляет хемокин CX3CL1 на поверхности нейронов спинномозговых ганглиев и астроцитов в сером веществе спинного мозга, что приводит к дальнейшей активации микроглии. Провоспалительные цитокины и факторы роста тонизируют NMDA-рецепторы нейронов спинного мозга. Кроме того TNF- α активирует сигнальный путь JNK (c-Jun-N-terminal kinase — митоген-активируемая протеинкиназа) в астроцитах, что вызывает выделение ими хемокина CCL2 и экспрессию хемокиновых рецепторов CCR2 нейронов спинного мозга. В последних запускается сигнальный путь ERK (extracellular signal-regulated kinase — митоген-активируемая протеинкиназа), что также ведет к активации NMDA-рецепторов спинальных нейронов и центральной сенситизации. Посредством вышеуказанных процессов усиливается выработка провоспалительных цитокинов и хемокинов, повышающих тонус ноцицептивного рецепторного аппарата. Такие изменения приводят к облегчению действия глутамата на NMDA-рецепторы, а каскад последующих биохимических превращений ведет к накоплению внутриклеточного кальция и высвобождению болевых медиаторов [15, 16, 17, 18].

Схожие механизмы лежат в основе патогенеза когнитивных расстройств, при которых наблюдается патологическая глутаматная активация NMDA-рецепторов, наряду с холинергическими механизмами (Рис.3). Патологиче-

ски измененная (избыточная) глутаматергическая передача препятствует распознаванию участвующих сигналов на фоне постоянного высокого уровня «шума» (непрерывной активации NMDA-рецепторов). При возбуждении NMDA-рецепторов повышается мембранная проницаемость для ионов кальция, а при избыточной стимуляции наблюдается кальциевая эксайтотоксичность, митохондриальная нейрональная дисфункция и запуск механизмов апоптоза [19].

Отдельное внимание стоит уделить анальгетическим эффектам антагонистов NMDA-рецепторов у пациентов с головными болями в рамках гипотезы о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий [20, 21]. Значительно более хорошие результаты были получены при лечении цефалгий у женщин. В этой связи было высказано интересное предположение о причинах, позволяющих объяснить гендерную тропность хронических цефалгий и их более частую ассоциацию с когнитивными расстройствами у пациентов женского пола. В основе высказанной гипотезы лежат экспериментальные данные, указывающие на значительно более высокую (в 2,8 раза) активность NMDA-рецепторов в нейронах ганглиев спинного мозга самок крыс по сравнению с самцами. При этом активность NMDA-рецепторов у самок крыс при добавлении эстрадиола возрастала существенно больше, чем у самцов [21]. Предложенная гипотеза требует подробного клинического изучения, однако она, безусловно, имеет право на существование, так как можно привести несколько общеизвестных фактов, а именно: женщины обладают более высокой способностью к обучению, особенно в первые годы жизни (речь, ходьба), но также и болезнь Альцгеймера у лиц женского пола встречается в 3 раза чаще.

Механизм действия антагониста NMDA-рецепторов мемантина (акатинола) связан с возможностью препарата физиологически активировать NMDA-рецепторы при передаче сигнала и одновременно блокировать чрезмерную патологическую стимуляцию. При длительном применении данного препарата наблюдается блокада NMDA-рецепторов и закрытие ионотрофных каналов, что приводит к стабилизации клеточной мембраны, нормализации гомеостаза кальция, тем самым реализуется нейропротективный эффект мемантина. Эффективность оригинального мемантина в отношении профилактики мигрени и уменьшения частоты приступов была выявлена в результате четырех крупных исследований, при применении дозировки 10 мг/сутки [22]. Кроме того, был выявлен положительный эффект в отношении рефрактерной мигрени в дозе 20 мг/сут., когда спустя месяц активного применения интенсивность боли по визуальной аналоговой шкале у таких больных снизилась с 8,8 до 3,6 баллов. Показана эффективность применения оригинального мемантина в дозах 10–20 мг в сутки у пациентов с рефрактерной мигренью, устойчивой к различным вариантами противорецидивной терапии [20]. Отмечено

снижение частоты и интенсивности мигренозных атак. В другом плацебо-контролируемом исследовании при участии 60 пациентов с мигренью, применение оригинального мемантина в течение 12 недель снижало частоту приступов в 2,3 раза (95% ДИ 1,1-3,5). Отмечено уменьшение числа дней в течение месяца, во время которых пациенты испытывали мигренозные атаки до 2,7 (0,6) по сравнению с 8,1 (0,8) в группе, получавшей плацебо [23]. Получены положительные сведения и в отношении редукции кластерных головных болей (в особенности эпизодических) [24].

Гипотеза о патогенетической общности когнитивных нарушений и хронических цефалгий подтверждается, в том числе, терапевтической эффективностью повторяющейся транскраниальной магнитной стимуляции. Похожие протоколы проведения процедуры успешно используются как для лечения когнитивных расстройств, так и в терапии головной боли напряжения и мигрени [25]. Выявлена эффективность высокочастотной стимуляции дорсолатеральной префронтальной коры в дополнении с когнитивным обучением в лечении легкой болезни Альцгеймера [26]. Доказано, что эффекты данного метода реализуются, в том числе, через глутаматергическую систему [27].

Выводы. По результатам проведенного нами исследования установлено, что первичные цефал-

гии и когнитивные расстройства — это коморбидная патология, имеющая общие звенья патогенеза. Вероятность возникновения деменции у пациентов с цефалгией возрастает при хронических или тяжелых эпизодических формах краниалгий, у женщин в возрасте старше 65 лет, а также в случае наличия сопутствующих факторов риска развития когнитивного дефицита. В дополнение стоит отметить, что лица, страдающие первичными головными болями в молодом возрасте, имеют более высокий риск развития интеллектуально-негистических нарушений.

Определение взаимосвязи отдельных звеньев патогенеза первичных головных болей и когнитивных расстройств позволит прогнозировать вероятность развития последних у пациентов с различными формами цефалгий и проводить профилактику в соответствующих группах риска (препаратами, снижающими выраженность центральной сенситизации), а также своевременно назначать корректное лечение обоих патологических состояний с применением модуляторов NMDA-рецепторов (акатинола). При введении с стандартную практику оценку когнитивных функций у пациентов с цефалгиями, а особенно с головной болью напряжения, можно добиться раннего выявления когнитивного дефицита в определенных случаях.

Литература

1. Деменция. Информационный бюллетень №362 // Всемирная организация здравоохранения. URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/ru/> (Дата обращения: 21.07.2017 г.)
2. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Калын Я.Б., Селезнева Н.Д., Самородов А.В., Мясоедов С.Н., Бокиа И.С. Прогноз прогрессирования когнитивного дефицита у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения при длительном лечении (3-летнее наблюдение). — *Журневрол и психиатр.* — 2013. — №113. — С. 45-53.
3. Reitz C., Brayne C., Mayeux R. Epidemiology of Alzheimer disease. — *Nature Reviews Neurology.* — 2011. — Vol.7. — P. 137-152.
4. Yang F-C, Lin T-Y, Chen H-J, Lee J-T, Lin C-C, Kao C-H Increased Risk of Dementia in Patients with Tension-Type Headache: A Nationwide Retrospective Population-Based Cohort Study. *PLOS ONE.* — 2016. — Vol.11. e0156097.
5. Fereshtehnejad S.M., Damangir S., Cermakova P., Aarsland D., Eriksdotter M., Religa D. Comorbidity profile in dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease: a linkage study between the Swedish Dementia Registry and the Swedish National Patient Registry. — *Alzheimers Res Ther.* — 2014. — Vol.6. — P. 65.
6. Hagen K., Stordal E., Linde M., Steiner T.J., Zwart J.A., Stovner L.J. Headache as a risk factor for dementia: a prospective population-based study. — *Cephalalgia.* — 2014. — Vol. 34. — P. 327-335.
7. Rottereng A.K.S., Bosnes O., Stordal E., et al. Headache as a predictor for dementia: The HUNT Study. — *The Journal of Headache and Pain.* — 2015. — Vol.16. — P. 89.
8. Осипова В.В. Первичные головные боли: диагностика, клиника, терапия: практическое руководство. — Москва: Мед. информ. агентство: Российское о-во по изучению головной боли. — 2014. — 329 с.
9. Morton R., Tyas S. Does a history of migraines increase the risk of Alzheimer's disease or vascular dementia? — *Alzheimers Dement.* — 2012. — Vol.8. — P. 504.
10. Bigal M.E., Kurth T., Santanello N., et al. Migraine and cardiovascular disease: A population-based study. — *Neurology.* — 2010. — Vol.74. — P. 628-635.
11. Kruit M.C., van Buchem M.A., Launer L.J., Terwindt G.M., Ferrari M.D. Migraine is associated with an increased risk of deep white matter lesions, subclinical posterior circulation infarcts and brain iron accumulation: The population-based MRI CAMERA-study. *Cephalalgia: an international journal of headache.* — 2010. — Vol.30. — P. 129-136.
12. Kurth T., Winter A.C., Eliassen A.H., Dushkes R., Mukamal K.J., Rimm E.B., Willett W.C., Manson J.E., Rexrode K.M. Migraine and risk of cardiovascular disease in women: prospective cohort study. *BMJ.* 2016. 353 : i2610
13. Goulart A.C., Santos I.S., Lotufo P.A., Benseñor I.M. Cephalalgia. Gender aspects of the relation-

- ship between migraine and cardiovascular risk factors: A cross-sectional evaluation in the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brazil). — 2015. — Vol.35. — P. 1103-1114.
14. Sacco S., Pistoia F., Degan D., Carolei A. Conventional vascular risk factors: their role in the association between migraine and cardiovascular diseases. — *Cephalalgia*. — 2015. — Vol.35. — P.146-164.
 15. Gao Y.J., Ji R.R. Chemokines, neuronal-glia interactions, and central processing of neuropathic pain. — *Pharmacol Ther.* — 2010. — Vol.126. — P. 56-68.
 16. Gao Y.J., Ji R.R. Targeting astrocyte signaling for chronic pain. *Neurotherapeutics*. 2010. Vol. 7(4). P. 482-493.
 17. D'Mello R., Marchand F., Pezet S., McMahon S.B., Dickenson A.H. Perturbing PSD-95 interactions with NR2B-subtype receptors attenuates spinal nociceptive plasticity and neuropathic pain. *MolTher*. 2011. Vol. 19(10). P. 1780-1792.
 18. Mantyh P.W., Koltzenburg M., Mendell L.M., Tive L., Shelton D.L. Antagonism of nerve growth factor-TrkA signaling and the relief of pain. *Anesthesiology*. 2011.Vol. 115(1). P. 189-204.
 19. Лобзин, В.Ю. Комплексная ранняя диагностика нарушений когнитивных функций Журн. неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015. Т. 115, № 11. С. 72-79.
 20. Huang L., Bocek M., Jordan J.K., Sheehan A.H. Memantine for the prevention of primary headache disorders. — *Ann Pharmacother.* — 2014. — Vol.48. — P. 1507-1511.
 21. Lindelof K., Bendtsen L. Memantine for prophylaxis of chronic tension-type headache--a double-blind, randomized, crossover clinical trial. *Cephalalgia*. 2009. Vol. 29(3). P. 314-21.
 22. Spengos K., Theleritis C. and Paparrigopoulos T. Memantine and NMDA Antagonism for Chronic Migraine: A Potentially Novel Therapeutic Approach? *Headache: The Journal of Head and Face Pain*. 2008. Vol. 48. P. 284-286.
 23. Noruzzadeh R., Modabbernia A., Aghamollaii V., Ghaffarpour M, Harirchian MH, Salahi S, Nikbakht N, Noruzi N, Tafakhori A. Memantine for Prophylactic Treatment of Migraine Without Aura: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Study. *Headache*. 2016. Vol. 56(1). P. 95-103.
 24. Venturelli E., Rao R., Charles A. Memantine for prevention of cluster headache: a possible new treatment? *J Headache Pain*. 2010. Vol. 11(suppl 1):S63.
 25. Искра Д.А., Фрунза Д.Н. Повторная транскраниальная магнитная стимуляция в лечении хронических головных болей напряжения. — *Вестник Военно-медицинской академии им. С.М.Кирова*. — 2012. — Т.39. — С.34-38.
 26. Benussi A., Padovani A., Borroni B. Transcranial Magnetic Stimulation in Alzheimer's Disease and Cortical Dementias. — *J Alzheimers Dis Parkinsonism*. — 2015. — Vol.5. — P.197.
 27. DosSantos M.F., Ferreira N., Toback R.L., Carvalho A.C., DaSilva A.F. Potential Mechanisms Supporting the Value of Motor Cortex Stimulation to Treat Chronic Pain Syndromes. *Front Neurosci*. 2016. 10:18.
 28. Kwok R.P.S., Lundblad J.R., Chrivia J.C., et al. Nuclear protein CBP is a coactivator for the transcription factor CREB. — *Nature*. — 1994. — Vol.370. — P. 223-226.

Сведения об авторах

Искра Дмитрий Анатольевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: iskradm@mail.ru

Лобзин Владимир Юрьевич — д.м.н., профессор кафедры нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Калыгин Серафим Андреевич — врач-невролог, кафедра нервных болезней ВМедА им. С.М. Кирова. E-mail: ksaask.spb@mail.ru

Осложнения нейролептической гиперпролактинемии

Мазо Г.Э.¹, Горобец Л.Н.²¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,² Московский научно-исследовательский институт психиатрии (филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России), Москва

Резюме. В статье приводится обзор зарубежной и отечественной литературы в отношении проблемы развития осложнений, связанных с нейролептической гиперпролактинемией у больных шизофренического спектра в процессе длительной противорецидивной терапии антипсихотическими препаратами. Большинство исследователей сходятся во мнении, что длительно существующая нейролептическая гиперпролактинемия существенно ухудшает физическое здоровье больных с психическими расстройствами. Своевременная диагностика и коррекция указанного побочного эффекта психофармакотерапии значительно снизит риск развития осложнений и улучшит социальное функционирование больных с расстройствами шизофренического спектра.

Ключевые слова: гиперпролактинемия, иммунная система, метаболические нарушения, остеопороз, сердечно-сосудистые заболевания, когнитивные нарушения, онкологические заболевания.

Complications of neuroleptic hyperprolactinaemia

Mazo G.E.¹, Gorobets L.N.²,¹ V. M. Bekhterev National Research Medical Center For Psychiatry And Neurology Of The Russian Federation Ministry Of Health, St.Petersburg,² Moscow Research Institute of Psychiatry—branch of V.P. Serbsky National Medical Research Centre for Psychiatry and Narcology, Moscow

Summary. The article provides an overview of foreign and domestic literature on the development of complications associated with neuroleptic hyperprolactinaemia in patients with schizophrenia in the course of prolonged antiretroviral therapy with antipsychotics. Most researchers agree that long-term neuroleptic hyperprolactinemia significantly impairs the physical health of patients with mental disorders. Timely diagnosis and correction of this side effect of psychopharmacotherapy will significantly reduce the risk of complications and improve the social functioning of patients with schizophrenic disorders.

Key words: hyperprolactinemia, immune system, metabolic disorders, osteoporosis, cardiovascular diseases, cognitive disorders, oncological diseases.

Состояние физического здоровья пациентов с шизофренией стало важной темой в современных исследованиях. Это связано с высокой уязвимостью этой популяции ко многим хроническим заболеваниям, таким как метаболические нарушения [44], остеопороз [39] и сердечно-сосудистые заболевания [17, 31]. Причины этого могут скрываться в особенностях образа жизни, связанных с болезненным процессом — низкой физической активностью, погрешностями питания, курением. Но нельзя исключить, что побочные эффекты препаратов, длительно используемых для лечения пациентов, могут влиять на соматический статус и способствовать формированию тяжелых соматических заболеваний.

Повышение уровня пролактина — частый побочный эффект при использовании современных антипсихотических препаратов [2, 3, 6]. При краткосрочной терапии повышение уровня пролактина регистрируется у 80% пациентов [29], и у 30-70% — получающих длительное поддерживающее лечение [9, 13, 27]. В последние годы внимание исследователей и практических врачей к этому вопросу существенно возросло в связи с понима-

нием риска развития осложнений, сопряженных с нейролептической гиперпролактинемией (НГП).

Пролактин (ПРЛ), относящийся к семейству гипоталамических пептидных гормонов, принимает активное участие в нормальном течении и развитии беременности, формировании материнской доминанты и непосредственно отвечает за процессы лактогенеза и лактопоэза. Однако ПРЛ — это не только гормон «беременности и лактации». Экспрессия рецепторов пролактина обнаружена помимо молочных желез, и в других органах и тканях, таких как головной мозг, яичники, яички, простата, поджелудочная железа, печень, кишечник, миокард, эндотелий, лимфоидные клетки, адипоциты [26, 34], что, вероятно, определяет множество клинических проявлений при длительно существующей лекарственной гиперпролактинемии. Кроме того, в некоторых из этих тканей существует паракринная локальная (независящая от уровня дофамина) секреция пролактина.

НГП и иммунная система

Пролактин тесно связан с иммунным ответом организма. Известно, что в норме стресс увеличи-

вает секрецию пролактина посредством дофаминового механизма. Существует мнение, что данный феномен имеет протективное значение за счет иммуномодуляторного эффекта [19]. Предполагают, что пролактин увеличивает продукцию цитокинов, иммуноглобулинов, гранулоцитов и макрофагов, а также обеспечивает регуляцию влияния глюкокортикоидов в конкретных тканях. Это ведет к снижению влияния иммуносупрессоров, нормализации иммунного ответа и оптимизации адаптивного ответа на стресс [14, 16, 41]. Вместе с тем, уровень пролактина, с которым связан протективный эффект, неизвестен.

С другой стороны, множественные воздействия, оказываемые пролактином на иммунную систему, сводятся не только к стимуляции Т-лимфоцитов, но и к активации синовиальных фибробластов суставов и способствуют, таким образом, развитию ревматоидного артрита, что позволяет предположить участие гормона во многих патологических системных процессах, в том числе и иммунопатологических [30].

Известно метаболическое действие ПРЛ на ткань молочной железы, которое проявляется в стимуляции поглощения глюкозы и липогенезе. Пролактин, усиливая образование соответствующих м-РНК, повышает синтез казеина, а-лактальбумина, и свободных жирных кислот активируя тем самым синтез молока [23]. Учитывая эти свойства, можно предположить и то, что пролактин оказывает системное влияние на углеводный и жировой обмен, нарушения которых способствуют формированию множества соматических проблем.

НГП и метаболические нарушения

Роль пролактина в регуляции энергетического баланса, жирового и углеводного обмена до настоящего времени не до конца выяснена. Данные современной литературы относительно влияния повышенного уровня пролактина на состояние липидного и углеводного обмена человека противоречивы, однако предположить наличие связей между пролактином и углеводным обменом не сложно. Гиперпролактинемия, ведущая к гипострогении, может вызывать изменения липидного спектра, аналогичные нарушениям у здоровых женщин в менопаузе: увеличение содержания общего холестерина сыворотки крови (ХС), повышение концентрации липопротеидов низкой плотности (ЛПНП) и липопротеидов очень низкой плотности (ЛПОНП) с одновременным снижением липопротеидов высокой плотности (ЛПВП) [7].

Доказано, что перечисленные нарушения способствуют повышению атерогенности плазмы крови, увеличивают риск развития ишемической болезни сердца, артериальной гипертензии, ожирения, СД 2 типа у женщин в менопаузе.

В раннем исследовании М. Matsuda et al. (1996), посвященном изучению в эксперименте на мышах влияния хронической гиперпролактинемии на содержание глюкозы и инсулина, было достоверно

доказано повышение содержания этих показателей в течение 12 месяцев наблюдения после искусственно вызванной гиперпролактинемии [32].

И. Дедов с соавт. [4] отмечали, что до 49% пациенток с диагнозом «гиперпролактинемический гипогонадизм» предъявляли жалобы на избыточную массу тела. U. Fahy et al. (1999) провели исследование липидного спектра плазмы крови среди пациенток с гипергликемией и в контрольной группе женщин, а также оценили влияние терапии дофаминомиметиками на содержание липидов. При определении содержания общего холестерина, триглицеридов, ЛПНП, ЛПОНП, ЛПВП достоверных отличий между обследуемыми группами выявлено не было, однако на фоне назначения бромокриптина произошло достоверное снижение показателя общего холестерина. Ссылаясь на полученные данные, авторы предлагают включать пациенток с гиперпролактинемическим гипогонадизмом в группу риска по развитию сердечно-сосудистых заболеваний, а улучшение состояния липидного спектра связывают с нормализацией функции яичников [18].

Исследование, проведенное М. Orbetzova et al. (2003), в котором приняло участие 126 пациенток, посвященное выявлению метаболического синдрома у пациенток с гиперпролактинемическим гипогонадизмом, не позволило подтвердить, что пролактин является диабетогенным гормоном, однако продемонстрировало, что гиперпролактинемия сочетается с гиперхолестеринемией — у 19,4% обследованных, с гипертриглицеридемией — в 15,2% случаев, с сочетанной дислипидемией в 10,9% случаев. Избыток массы тела фиксировался в 59,7%, а ожирение — в 23,2% случаев. Повышение содержания гликемии в финале орального глюкозотолерантного теста диагностировано у 82,6% обследованных. Сочетание ожирения, нарушений углеводного обмена и артериальной гипертензии выявлено у 23,2% пациенток [42]. Таким образом, наиболее вероятно, что гиперпролактинемия вмешивается в патогенетический процесс развития липидных нарушений и ожирения, а длительное существование подобных нарушений неизменно ведет к формированию патологии углеводного обмена [5, 47].

НГП и ишемическая болезнь сердца (ИБС)

В исследовании Чуршина А.Д. (2009) было показано, что гормональными маркерами ИБС у женщин являются гиперпролактинемия, гиперкортизолемиа, дисбаланс между фолликулостимулирующим гормоном (ФСГ) и лютеинизирующим гормоном (ЛГ) в сторону преобладания последнего, коморбидная тиреоидная дисфункция (субклинический тиреотоксикоз у молодых, трансформирующийся в субклинический гипотиреоз у пожилых, синдром низкого Т3 у больных пожилого возраста с рефрактерной к терапии СК). На фоне прогрессирующей с возрастом распространенности и выраженности овариальной недоста-

точности, гипоестрогении, развивается относительная гиперандрогения [8].

НГП и остеопороз

Ряд исследователей связывают повышение риска развития переломов, обусловленных остеопорозом у больных с психическими расстройствами с психофармакотерапией. При этом одни авторы делают акцент на таких эффектах, как седация, ортостатическая гипотензия, экстрапирамидная симптоматика, которые могут способствовать падению пациентов [22, 35, 45].

Другие исследователи подчеркивают связь развития остеопороза с эндокринными нарушениями, которые развиваются на фоне психофармакотерапии. При этом в большинстве публикаций о развитии остеопороза при лечении шизофрении речь идет о синдроме нейролетической гиперпролактинемии (СНГП) [10, 33, 40].

Согласно приводимым авторами данным, у 25-65 % пациентов с шизофренией, принимающих антипсихотическую терапию, наблюдается остеопения. У этого контингента также чаще возникают переломы костей в сравнении с психически здоровыми лицами. Так, при анализе базы данных научных исследований в области общей практики (General Practice Research Database) Howard et al. [24] выявили статистически значимую связь между риском перелома шейки бедра и шизофренией (относительный риск — OR 1,73; 95% доверительный интервал — CI 1,32–2,28), а также зависимость риска перелома от приема антипсихотиков, увеличивающих уровень пролактина (OR 2,6; 95% CI 2,43–2,78). С помощью многофакторного анализа авторы показали, что увеличение риска перелома шейки бедра при шизофрении связано с приемом указанных препаратов.

Вместе с тем, в ряде работ [20, 25] приводятся данные о том, что в настоящее время точно не установлено, что именно СНГП приводит к увеличению риска остеопороза, за исключением некоторых антипсихотиков (рисперидон, амисульприд), особенно в высоких дозах [43].

Вероятно, в силу недостаточного количества исследований отдаленных последствий гиперпролактинемии, вызванной антипсихотиками, ВОЗ не включает антипсихотики в список препаратов, ассоциированных с развитием остеопороза [1].

НГП и когнитивные расстройства

Повышение уровня пролактина оказывает влияние на когнитивные функции, посредством снижения уровня половых стероидов. Эти данные были получены при изучении когнитивных процессов у пациентов без психических нарушений, как у женщин [21], так и у мужчин [36]. На основании анализа было сделано предположение об увеличении риска формирования деменции у пациентов с гиперпролактинемией [37]. Вместе с тем, для оценки возможного побочного эффекта, связанного с ухудшением когнитивных функций

у пациентов с НГП на фоне применения антипсихотиков, необходимо проведения дополнительных исследований.

Пролактин и онкологические заболевания

Формирование онкологических заболеваний определяется большим количеством факторов, и одним из главных является генетический риск. Именно генетический фактор может быть связывающим звеном между шизофренией и онкологическими заболеваниями. Шизофрения ассоциируется с пониженным риском многих видов рака, включая колоректальный рак, злокачественную меланому и рак предстательной железы [12, 15]. На основании этого было высказано предположение о том, что генетические факторы, участвующие в патогенезе шизофрении, могут быть защитными от этих видов онкологических заболеваний [11, 28]. Вместе с тем, результаты мета-анализа показали, что шизофрения ассоциируется со значительно повышенным риском заболеваемости раком молочной железы у женщин (SIR, 1,31, 95% ДИ, 1,14–1,50, $P < 0,001$). При этом регистрируют высокую вариабельность и предиктивный интервал — 0,81–2,10 [49], что свидетельствует о возможности присутствия определенных триггерных механизмов, способствующих реализации генетически заложенного риска. Как один из таких механизмов развития гормонозависимого рака молочной железы у пациентов с психическими расстройствами рассматривается длительная НГП на фоне приема антипсихотиков [48].

Таким образом, логично предположение, что гормонозависимые опухоли могут быть связаны с молекулярным сигнальным путем рецепторов пролактина. Вместе с тем, для установления причинно-следственной взаимосвязи между НГП, связанной с длительным применением АП, и риском клеточной малигнизации необходимо проведение дополнительных эпидемиологических исследований.

Заключение

В заключение необходимо подчеркнуть, что приведенные данные зарубежных и отечественных авторов свидетельствуют о высокой частоте встречаемости осложнений длительно существующей нейролептической гиперпролактинемии, к которым относятся метаболические нарушения, в частности, сахарный диабет 2 типа, остеопороз, онкологические и сердечно-сосудистые заболевания. Кроме того, НГП оказывает негативное влияние на иммунные и когнитивные процессы у страдающих психическими расстройствами больных, длительно принимающих антипсихотические препараты. Своевременная диагностика и коррекция НГП значительно минимизируют риск развития серьезных соматических заболеваний, улучшат комплаенс и социальное функционирование, а также в значительной степени снизят дополнительные финансовые затраты на терапию больных с расстройствами шизофренического спектра.

Литература

1. Горобец Л.Н., Поляковская Т.П., Литвинов А.В., Василенко Л.М., Буланов В.С. Проблема остеопороза у больных с психическими расстройствами при нейролептической терапии. Часть I // Социальная и клиническая психиатрия. — Том 22. — Выпуск 3. — 2012. — С. 107-112.
2. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Нейроэндокринные дисфункции при использовании психофармакотерапии: клиника, диагностика, факторы риска и коррекция // Журнал неврологии и психиатрии имени С.С.Корсакова. — 2014. — Том 114, №10. — С. 122-130.
3. Горобец Л.Н., Мазо Г.Э. Гиперпролактинемия при использовании антипсихотиков второго поколения: принципы профилактики, диагностики и коррекции // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. — 2017. — №1. — С. 63-70.
4. Дедов И.И., Мельниченко Г.А., Романцова Т.И. Синдром гиперпролактинемии. — М.: Триада-Х. — 2004.
5. Курляндская Р.И. Влияние гиперпролактинемии на основные показатели жирового обмена/ Р.И.Курляндская, Т.И.Романцова // Леч. врач. — 2004. — №1. — С. 6-9.
6. Мазо Г.Э. Перспективы развития эндокринологической психиатрии / Современные достижения в диагностике и лечении эндогенных расстройств. Сборник научных трудов. Серия «Современная психоневрология». Санкт-Петербург, 2008. С. 210-224.
7. Пирматова М.А., Анварова Ш.С., Ниязова Н.Ф. К вопросу о нарушении жирового обмена у больных с синдромом гиперпролактинемии // Международный научно-исследовательский журнал. Медицинские науки. — 2016. — № 7 (49), часть 3. — С. 85-90.
8. Чуришин А.Д. Клинико-функциональные и метаболические характеристики ишемической болезни сердца у женщин и дифференцированная терапия. Дисс. ... докт. мед. наук. 2009.
9. Bushe C., Shaw M., Peveler R. A review of the association between antipsychotic use and hyperprolactinaemia. — J. Psychopharmacol. — 2008. — Vol.22. — P.46-55.
10. Bushe C., Bradley A., Pendlebury J. A review of hyperprolactinaemia and severe mental illness: Are there implications for clinical biochemistry? // Ann. Clin. Biochem. — 2010. — Vol. 47. — P.292-300.
11. Bushe C., Hodgson R. Schizophrenia and cancer: in 2010 do we understand the connection? — Can. J. Psychiatry. — 2010. — Vol.55. — P. 761-767.
12. Catts V.S., Catts S.V., O'Toole B.I., Frost A.D. Cancer incidence in patients with schizophrenia and their first-degree relatives—a meta-analysis. — Acta Psychiatr. Scand. — 2008. — Vol.117. — P. 323-336.
13. Cookson J., Hodgson R., Hiram J.W. Prolactin, hyperprolactinaemia and antipsychotic treatment: a review and lessons for treatment of early psychosis. — J. Psychopharmacol. — 2012. — Vol.26. — P.42-51.
14. De Bellis A., Bizzarro A., Pivonello R., Lombardi G., Bellastella A. Prolactin and autoimmunity. — Pituitary. — 2005. — Vol.8. — P.25-30.
15. DeHert M., Peuskens J., Sabbe T. et al. Relationship between prolactin, breast cancer risk, and antipsychotics in patients with schizophrenia: a critical review. — Acta Psychiatr. Scand. — 2016. — Vol.133. — P.5-22.
16. Dorshkind K., Horseman N. The roles of prolactin, growth hormone, insulin-like growth factor-I, and thyroid hormones in lymphocyte development and function: insights from genetic models of hormone and hormone receptor deficiency. — Endocr. Rev. — 2000. — Vol.21. — P.292-312.
17. Fan Z., Wu Y., Shen J., Ji T., Zhan R. Schizophrenia and the risk of cardiovascular diseases: a meta-analysis of thirteen cohort studies. — J Psychiatr Res. — 2013. — Vol.47. — P.1549-1556.
18. Fahy U., Hopton M.I., Hartog M., Bolton C.H., Hull M.G. The lipoprotein profile of women with hyperprolactinaemic amenorrhoea // Hum. Reprod. — 1999. — Vol.14. — P.285-287.
19. Freeman M.E., Kanyicska B., Lerant A., Nagy G. Prolactin: structure, function and regulation of secretion. — Physiol Rev. — 2000. — Vol.80. — P.1523-1631.
20. Halbreich U. Osteoporosis, schizophrenia and antipsychotics: the need for a comprehensive multifactorial evaluation // CNS Drugs. — 2007. — Vol.21, № 8. — P.641-657.
21. Henry J.F., Sherwin B.B. Hormones and cognitive functioning during late pregnancy and postpartum: a longitudinal study. — Behav. Neurosci. — 2012. — Vol.126. — P.73-85.
22. Hofbauer L.C., Hamann Ch., Ebeling P.R. Approach to the patient with secondary osteoporosis // Eur. J. Endocrinol. — 2010. — Vol.162. — P.1009—1020.
23. Holt R.I., Hanley N.A. Summary of the regulation and effects of prolactin. In Chapter 5: The hypothalamus and pituitary gland. — Essential Endocrinology: Blackwell Publishing. — 2006. — 66p.
24. Howard L., Kirkwood G., Leesom O. Risk of hip fracture in patients with a history of schizophrenia // The British Journal of Psychiatry. — 2007. — Vol.190. — P.129—134.
25. Hummer M., Malik P., Gasser R.W. et al. Osteoporosis in patients with schizophrenia // Am J Psychiatry. — 2005. — Vol.162, № 1. — P.162-167.
26. Ignacak A., Kasztelnik M., Sliwa T., Korbut R., Rajda K., Guzik T. Prolactin not only lactotrophin. A "new" view of the "old" hormone. — J. Physiol. Pharmacol. — 2012. — Vol.63. — P.435-443.
27. Inder W.J., Castle D. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia. — Aust. NZ J. Psychiatry. — 2011. — Vol.45. — P.830-837.
28. Jablensky A., Lawrence D. Schizophrenia and cancer: is there a need to invoke a protective gene? — Arch. Gen. Psychiatry. — 2001. — Vol.58. — P.579-580.
29. Laita P., Cifuentes A., Doll A., Llorente C., Cortés I., Parellada M. et al. Antipsychotic-related abnormal involuntary movements and meta-

- bolic and endocrine side effects in children and adolescents. — *J. Child. Adolesc. Psychopharmacol.* — 2007. — Vol.17. — P.487-502.
30. Lee Y.H., Bae S.C., Song G.G. Meta-analysis of associations between functional prolactin -1149 G/T polymorphism and susceptibility to rheumatoid arthritis and systemic lupus erythematosus. — *Clin Rheumatol.* — 2015. — Vol.34. — P.683-690. doi: 10.1007/s10067-015-2904-3. Epub 2015 Feb 28.
 31. Li M., Fan Y.L., Tang Z.Y., Cheng X.S. Schizophrenia and risk of stroke: a meta-analysis of cohort studies. — *Int. J. Cardiol.* — 2014. — Vol.173. — P.588-590.
 32. Matsuda M., Mori T., Sassa S. et al. Chronic effect of hyperprolactinemia on blood glucose and lipid levels in mice // *Life Sciences.* — 1996. — Vol.58. — P.1171-1177.
 33. Meaney A.M., Smith S., Howes O.D. et al. Effects of long-term prolactin-raising antipsychotic medication on bone mineral density in patients with schizophrenia // *Br. J. Psychiatry.* — 2004. — Vol.184. — P.503-508.
 34. Melmed S, Casanueva FF, Hoffman RA, Kleinberg LD, Mon- tori MV, Schlechte AJ, et al., Endocrine Society. Diagnosis and treatment of hyperprolactinemia: an endocrine society clinical practice guideline. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2011. — Vol.96. — P.273-288.
 35. Misra M., Papakostas G. I., Klibanski A. Effects of psychiatric disorders and psychotropic medications on prolactin and bone metabolism // *Journal of Clinical Psychiatry.* — 2004. — Vol. 65. — P.1607-1618.
 36. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J., Blackman M.R., Har- man S.M., Resnick S.M. Longitudinal assessment of serum free testosterone concentration predicts memory performance and cognitive status in elderly men. — *J. Clin. Endocrinol. Metab.* — 2002. — Vol.87. — P.5001-5007.
 37. Moffat S.D., Zonderman A.B., Metter E.J., Kawas C., Blackman M.R., Harman S.M. et al. Free testosterone and risk for Alzheimer disease in older men. — *Neurology.* — 2004. — Vol.62. — P.188-193.
 38. Morris A. Diabetes: linking diabetes and schizophrenia. — *Nat. Rev. Endocrinol.* — 2017. — Vol.13. — P. 126.
 39. O'Keane V., Meaney A.M. Antipsychotic drugs: a new risk factor for osteoporosis in young women with schizophrenia? — *J. Clin. Psychopharmacol.* — 2005. — Vol.25. — P.26-31.
 40. O'Keane V. Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia, hypogonadism and osteoporosis in the treatment of schizophrenia // *J. Psychopharmacol.* — 2008. — Vol.22. — P.70-75.
 41. Orbach H., Shoenfeld Y. Hyperprolactinemia and autoimmune diseases // *Autoimmun. Rev.* — 2007. — Vol.6. — P.537-542.
 42. Orbetzova MM', Kamenov ZA, Kolarov GB, Orbetzova VT, Genchev GD, Genov NS, Zacharieva SZ. Metabolic disturbances in women with polycystic ovary syndrome. — *Folia Med (Plovdiv).* — 2003. — Vol.45. — P.12-20.
 43. Seeman M.V. Women at Greater Risk Than Men // *Schizophr Bull.* — 2009. — Vol.35. — P.937 — 948.
 44. Seriwatanachai D., Krishnamra N., van Leeuwen J.P. Evidence for direct effects of prolactin on human osteoblasts: inhibition of cell growth and mineralization // *J. Cell. Biochem.* — 2009. — 107. — P.677-685.
 45. Takkouche B., Montes-Martinez A., Gill S.S. et al. Psychotropic medications and the risk of fractures: a meta-analysis // *Drug. Saf.* — 2007. — Vol.30. — P. 171-184.
 46. Vancampfort D., Correll C.U., Galling B. et al. Diabetes mellitus in people with schizophrenia, bipolar disorder and major depressive disorder: a systematic review and large scale meta-analysis// *World Psychiatry.* — 2016. — Vol.15. — P. 166-174.
 47. Wang M. et al. Circulating prolactin associates with diabetes and impaired glucose regulation// *Diabetes Care.* — 2013. — Vol.36. — P.1974-1980.
 48. Wang M., Wu X., Chai F., Zhang Y., Jiang J. Plasma prolactin and breast cancer risk: a meta-analysis. — *Sci Rep.* — 2016. — Vol.6. — P.259-298.
 49. Zhuo Ch., Triplett P. T. Association of schizophrenia with the risk of breast cancer incidence: a meta-analysis. — *JAMA Psychiatry.* - 2018. — Vol.75. — P.363-369. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4748

Сведения об авторах

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

Горобец Людмила Николаевна — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения психонейроэндокринологии Московского научно-исследовательского института психиатрии — филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России. E-mail: gorobetsln@mail.ru

Лобно-височная деменция в психиатрической практике: диагностические и терапевтические аспекты

Колыхалов И.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Резюме. Лобно-височная деменция (ЛВД) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, начинающееся, как правило, в пресенильном возрасте, при этом заболевании поражаются преимущественно лобные доли и передние отделы височных долей головного мозга. В настоящее время выделяют три основных клинических варианта ЛВД: поведенческий вариант лобно-височной деменции (ПЛВД), который проявляется ранними поведенческими и исполнительными нарушениями; первичная прогрессирующая афазия (ППА), при которой прогрессируют нарушения речи, грамматики и вербальной продукции; семантический вариант первичной прогрессирующей афазии (СППА). В психиатрической практике пациенты с ЛВД встречаются не столь редко, что требует проведения дифференциальной диагностики как с эндогенными заболеваниями, так и деменциями пресенильного возраста, особенно с БА. Важность правильной диагностики определяется различиями в лечении пациентов с деменцией. При ЛВД, в отличие от больных БА, назначение ингибиторов ХЭ не приводит к положительному терапевтическому эффекту и, следовательно, не является целесообразным. Применение мемантина, особенно на продвинутых стадиях ЛВД, может быть полезно для лечения некогнитивных симптомов. В стандарты терапии больных с поведенческим вариантом ЛВД должны быть включены рекомендации по проведению антипсихотической терапии или применению антидепрессантов СИОЗС, для коррекции аффективных и поведенческих расстройств. Ключевые слова: лобно-височная деменция, болезнь Пика, поведенческие и психопатологические симптомы, терапия

Frontotemporal dementia in psychiatric practice: diagnostic and therapeutic aspects

Kolykhalov I.V.

FSBSI «Mental Health Research Centre»

Summary. Frontotemporal dementia (FTD) is a progressive neurodegenerative disorder. It begins usually in the presenile age and affects predominantly the frontal lobes and anterior temporal lobes of the brain. Currently, there are three main clinical variant of FTD: behavioral variant frontotemporal dementia (bvFTD), which manifests early with behavioral and executive impairments; primary progressive aphasia (PPA), in which progressive speech disorders, grammatical, and verbal production; semantic variant primary progressive aphasia (svPPA). In psychiatric practice, patients with FTD occur not so rarely that requires a differential diagnosis with an endogenous mental disease and presenile dementia, especially with Alzheimer's disease (AD). The importance of correct diagnosis is determined by differences in the treatment of patients with dementia. In FTD, in contrast to patients with AD, the appointment of acetylcholinesterase inhibitors does not lead to a beneficial therapeutic effect and, therefore, is not appropriate. The use of memantine, especially in the moderate-severe stages of FTD, can be useful to treat noncognitive symptoms. In the standard therapy of patients with bvFTD, should be included recommendations for the antipsychotic or the use of SSRI antidepressants, for correction of affective and behavioral disorders.

Key words: frontotemporal dementia, Pick's disease, behavioral and psychological symptoms, treatment

Лобно-височная деменция (ЛВД) — прогрессирующее нейродегенеративное заболевание, начинающееся, как правило, в пресенильном возрасте, при котором поражаются преимущественно лобные доли и передние отделы височных долей головного мозга. Впервые ЛВД была описана чешским неврологом А.Пиком, и длительное время этот тип деменции был известен как *болезнь Пика*. На сегодняшний день понятие ЛВД трактуется гораздо шире, а болезнь Пика рассматривается как один из вариантов ее течения.

Основными диагностическими признаками ЛВД являются незаметное начало, раннее нарушение социальных межличностных взаимоотношений, нарушение регуляции поведенческого контроля, рано наступающая эмоциональная тупость и утрата критики.

В настоящее время большинство зарубежных авторов придерживаются термина ЛВД, хотя по-прежнему широко используется и обозначение «болезнь Пика» (МКБ-10).

Согласно оценкам Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) сообщается, что темпы деменции удваиваются каждые 20 лет, и возможно достигнут 115,4 миллиона в 2050 году [32]. Vieira R.T. соавт. [31] проанализировав публикации с 1985 по 2012 годы о распространенности и этиологии деменций с ранним началом (у пациентов младше 65 лет) показали, что основная причина развития деменции в пресенильном возрасте — БА, затем следует сосудистая деменция и ЛВД.

По данным Ratnavalli E. и соавторов [25] заболеваемость ЛВД составляет 2,2 случая для возрас-

та 40-49 лет; 3,3 случая — для 50-59 лет и 8,9 случая — для 60-69 лет на 100 тыс. населения в год. Хотя традиционно ЛВД относится к пресенильным деменциям, начало болезни после 65-70 лет не исключает возникновение данного заболевания. Заболеваемость у мужчин несколько выше, чем у женщин (соотношение 1,7:1).

Сведения о распространенности ЛВД в России довольно ограничены. Эпидемиологическое исследование популяции лиц в возрасте 60 лет и старше, проживающих на ограниченной территории Москвы показало, что распространенность болезни Пика составляет 0,1% [2]. Оценка структуры контингента пациентов отделения болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств ФГБНУ НЦПЗ за последние 10 лет показала, что среди всех форм деменций частота пациентов с ЛВД составила 3,7% [1].

В настоящее время выделяют три основные клинические варианты ЛВД:

1) поведенческий вариант лобно-височной деменции (ПЛВД), который проявляется ранними поведенческими и исполнительными нарушениями;

2) первичная прогрессирующая афазия (ППА), при которой прогрессируют нарушения речи, грамматики и вербальной продукции;

3) семантический вариант первичной прогрессирующей афазии (СППА).

Большая часть отечественных исследований болезни Пика была проведена в 60-70х годах прошлого века, что не может удовлетворить современные потребности в свете появления новых диагностических и терапевтических методик. Несмотря на большую актуальность исследований по проблеме деменций позднего возраста вообще, общепринятые диагностические критерии, а также стандарты терапии, ведения больных, подобные тем, которые разработаны для болезни Альцгеймера, в отношении ЛВД еще не недостаточно сформулированы.

Нами была проанализирована группа пациентов с ЛВД на стадии мягкой деменции (35 чел.), состоящая из 22 женщин и 13 мужчин, в возрасте от 42 до 76 лет (средний возраст $61,9 \pm 7,8$ года).

Пациенты с поведенческим типом ЛВД составили 42,9% от общего числа больных. Данная группа больных была выделена согласно международным критериям для ПЛВД [24]. ПЛВД является наиболее частой клинической формой и среди больных ЛВД. Глубокие личностные изменения и расстройства поведения, характеризуют пациентов с ПЛВД, они имеют разрушительное воздействие как на пациента, так и на его близких. Течение заболевания проявляется преимущественно так называемыми лобными симптомами, которые проявлялись нарушениями поведения, эмоциональным притуплением, апатичностью, снижением двигательной активности при относительной сохранности речи.

Для ПЛВД характерны следующие симптомы:

- социально неадекватное поведение (воровство в магазинах, непристойное обнажение, не-

надлежащее знакомство с незнакомыми людьми, и т.д.);

- утрата социальных приличий (неуместные шутки, оскорбительные высказывания, грубость в отношении других людей, отсутствие смущения и т.д.);

- потеря симпатии или сочувствия к другим (несоответствующая реакция в ответ на болезнь близкого, отсутствие интереса к проблемам других, жестокие комментарии в отношении близких, детей, или пожилых людей);

- апатия и социальная изоляция с потерей интереса к работе, хобби или друзьям;

- плохое соблюдение гигиены или ухода за собой;

- стереотипное моторное поведение;

- изменение пищевых привычек (переедание, предпочтение сладкого, неподобающие манеры за столом);

- вредные привычки, включая злоупотребление спиртным, азартные игры, плевки, чрезмерное увлечение компьютерными играми.

Речевые расстройства иногда могут являться первыми симптомами ЛВД, которое в таких случаях начинается по типу первичной прогрессирующей афазии. Но чаще всего нарушения речи развиваются одновременно с дизрегуляторными и поведенческими расстройствами. Для ЛВД наиболее характерны нарушения речи в виде прогрессирующей динамической или/и амнестической афазии, вплоть до полного исчезновения спонтанной речевой активности. Развитие прогрессирующей динамической афазии возникает при поражении левой лобной доли головного мозга. Из спонтанной речи пациентов исчезают глаголы. Речь пациентов сводится к односложным ответам на поставленный вопрос, а спонтанная речь редуцируется.

При преимущественном поражении левой височной доли клинические проявления речевых нарушений соответствуют картине амнестической афазии. Наиболее ранний симптом данного вида речевых нарушений — недостаточность номинативной функции речи, т.е. затруднения при назывании предметов. При этом беглость и грамматический строй речи пациента не нарушается, но она становится малосодержательной из-за отсутствия существительных.

ППА диагностировалась у 37,1% пациента. Для этой группы больных характерны такие речевые нарушения как снижение продуктивности речи, трудности в подборе слов или фраз, эхолалии, речевыми стереотипиями. Диагноз ППА ставился на основании критериев, разработанных M.Gorno-Tempini и соавт [9]. При ППА речевые нарушения остаются изолированным или доминирующим клиническим синдромом в течение двух и более лет. Так как ППА чаще всего является вариантом дебюта лобно-височной дегенерации, обычно к речевым нарушениям в дальнейшем присоединяются снижение критики, а также когнитивные, поведенческие и эмоциональные нарушения лобного характера.

Значимые клинические признаки при ППА это нарушения устной и письменной речи, а именно дефицит слов, парафазии, затрудненность речи и аграмматизмы. Большинство больных демонстрировали трудности понимания грамматически сложных предложений. Эти расстройства являлись основной причиной нарушения повседневной деятельности на начальных этапах заболевания. Речь у данной группы больных была, как правило, медленной с множеством искажений, исключений, замещений, вставок или перестановок речевых звуков. Эти речевые нарушения были особенно заметны, когда пациент пытался произнести или повторить многосложные слова.

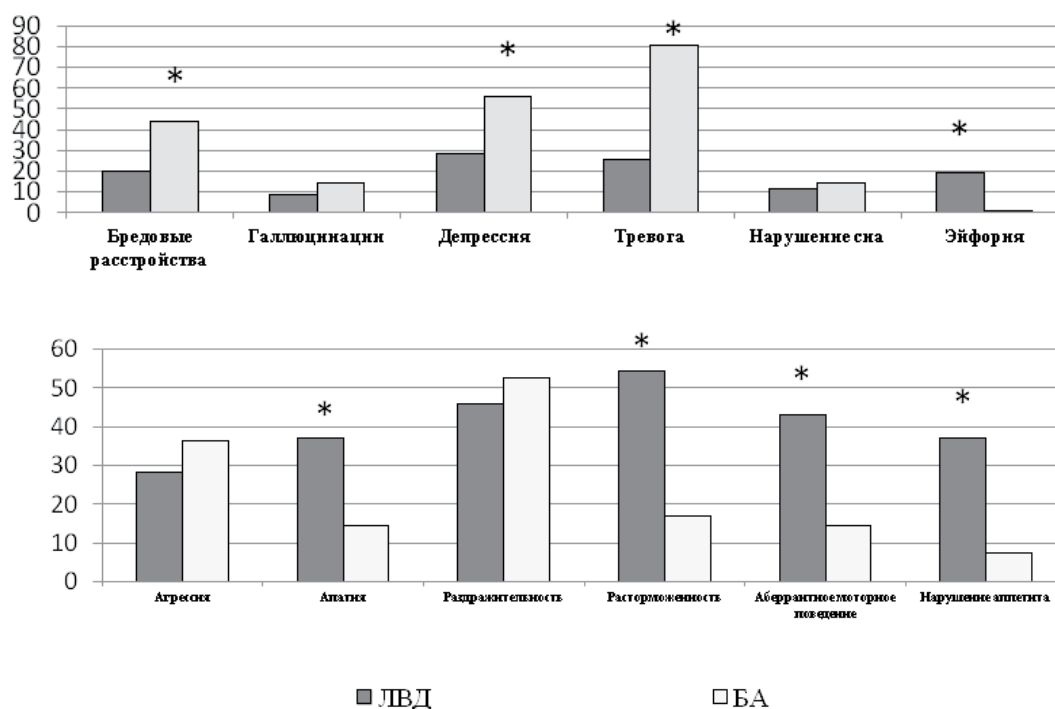
Наиболее редкий вариант ЛВД — семантическая деменция выявилась у 20,0% пациентов, диагноз выставляется согласно критериям для семантического варианта первичной прогрессирующей афазии (СППА) [9].

Нарушения речи, связанные с семантической деменцией, развивались незаметно. Первоначально **пациенты с СППА проявляют затруднения в подборе слов**, чаще это были существительные или имена собственные, а не глаголы или грамматические конструкции. Многие пациенты в начале заболевания замечали эти проблемы и относились к ним весьма критично. По мере прогрессирования заболевания у данной группы больных появлялись затруднения понимания смысла отдельных слов. Пациент начинал повторять это слово, спрашивая собеседника, что оно обозначает. В даль-

нейшем эти расстройства нарастали, из-за чего больному становилось трудно общаться с людьми.

Клиническая картина нейродегенеративных заболеваний включает в себя широкий спектр поведенческих и психопатологических симптомов, которые могут имитировать другие психические заболевания. Из-за присутствия некогнитивных симптомов, этих пациентов часто расценивают, как эндогенных больных. По данным J.D. Woolley и соавт. [33] из 252 больных с нейродегенеративными заболеваниями, наблюдавшихся в специализированной клинике, в 28,2% случаев устанавливался другой психиатрический диагноз. При этом при ЛВД достоверно чаще выставлялся диагноз биполярного аффективного расстройства или шизофрении (52,2%), чем при болезни Альцгеймера (БА) (23,1%), ППА (24,4%), и СППА (11,8%). Авторы подчеркивают важность ранней и точной диагностики ЛВД, т.к. постановка ошибочного диагноза приводит к неэффективным и потенциально опасным процедурам и задержки в организации надлежащей помощи.

В изученной когорте больных с ЛВД **среди поведенческих и психопатологических расстройств** наиболее часто была представлена расторможенность (54,3%), раздражительность (45,7%), аберрантное моторное поведение (42,9%). Апатия и проблемы нарушения пищевого поведения встречались у 37,1% больных, агрессия и депрессивные расстройства у 28,6%, и тревога у 25,7%, эйфория у 19,1%, а нарушения сна отмечались у 11,4%. Бре-



* — различия между группами значимы $p < 0,05$

Рисунок 1. Частота поведенческих и психопатологических симптомов (в %) при лобно-височной деменции (ЛВД) и болезни Альцгеймера (БА) на стадии мягкой деменции

довы расстройства выявлялись у 20,0% больных, а галлюцинаторные расстройства — у 8,6%.

У больных ЛВД очень рано развиваются выраженные снижение критики, эмоциональные расстройства и различного рода нарушения поведения. Спектр этих некогнитивных имеет свои особенности, которые отличают его от подобных расстройств при других типах деменций позднего возраста. Нами был проведен сравнительный анализ частоты некогнитивных психических расстройств при ЛВД и БА, как наиболее распространенной форме деменции в пожилом возрасте. Сравнение было проведено в группах больных ЛВД и БА на стадии мягкой деменции, где эти две формы имеют различия в частоте как поведенческих, так и психопатологических симптомов. Так при БА, по сравнению с ЛВД, значимо чаще выявлялись бредовые расстройства, депрессивные симптомы и тревога. При ЛВД, по сравнению с БА, статистически значимо возрастала частота расторможенности, апатии и эйфории, а также нарушения пищевого поведения (рис.1).

Полученные нами результаты подтверждаются ранее проведенными исследованиями. Так распространенность психотических симптомов при ЛВД значительно ниже, чем при БА [13, 15]. M.L. Levy и соавт. [13] показали, что при ЛВД бредовые расстройства присутствуют у 23% больных, а при БА у 33%. Используя оценку по шкале NPI O.L. Lopez и соавт. [16], также выявили большую частоту бредовых психозов при БА, чем при ЛВД.

S.Bozeat и соавт. [6] установили, что депрессивные симптомы были в равной степени распространены при ЛВД и БА и коррелируют с тяжестью деменции. Другие исследования показали меньшую частоту депрессивных симптомов и больше эйфорию при ЛВД в сравнении с БА и другими деменциями [17, 22].

По мнению ряда исследователей, расторможенность одно из основных некогнитивных психических расстройств при ЛВД наряду с апатией [21, 27]. J.C. Mourik и соавт. [20] выявили симптомы расторможенности у 52% пациентов с поведенческим вариантом ЛВД. Сравнительные исследования некогнитивных симптомов при разных типах деменций показали, что апатия является более распространенным и тяжелым симптомом при ЛВД, нежели при БА [26].

Таким образом, для пациентов с ЛВД по сравнению с БА менее характерны психотические и депрессивные симптомы, а наиболее частыми некогнитивными симптомами являются расторможенность, апатия и эйфория.

Исследований по поиску терапевтических средств, направленных на лечение ЛВД было проведено значительно меньше, чем при болезни Альцгеймера. В настоящее время не существует одобренной FDA болезнь-модифицирующей терапии при ЛВД и современные методы подразумевают использование препаратов для симптоматического лечения и не могут никак влиять на

ход болезни. Для контроля специфических симптомов ЛВД в психиатрической практике широко используются следующие группы препаратов: антидепрессанты, нейролептики, ингибиторы холинэстеразы и мемантин.

Имеющиеся в распоряжении лекарственных препараты, применяемые для лечения ЛВД, были разработаны для терапии БА и большинство из них воздействует на различные нейромедиаторные системы, которые нарушаются при БА. А проведенные исследования по терапии ЛВД ограничиваются малыми количеством больных и открытым дизайном. В ряде случаев первоначально перспективным препаратам не удалось доказать свою эффективность в более тщательных рандомизированных, двойных слепых, плацебо-контролируемых исследованиях. Большинство терапевтических стратегий при ЛВД направлены на улучшение поведенческих или когнитивных симптомов. Ингибиторы ацетилхолинэстеразы (АХЭ), которые являются одними из основных препаратов для лечения БА, были широко изучены при ЛВД, но анализ проведенных испытаний оказались неутешительными. Полученные в настоящее время результаты свидетельствуют о том, что ингибиторы АХЭ неэффективны у пациентов с ЛВД и могут неблагоприятно воздействовать на поведенческие симптомы и моторные функции, поэтому рутинное использование ингибиторов АХЭ при ЛВД не рекомендуется [29].

Мемантин был исследован как в открытых, так и в рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях. Рандомизированные исследования не были завершены, так как не удалось набрать первоначально запланированное количество пациентов, а их результаты не продемонстрировали значительные улучшения поведенческих симптомов и изменения общего клинического впечатления [4, 30]. В открытых исследованиях было показано, что мемантин в дозе 20 мг/сут улучшает поведенческие и психопатологические симптомы, такие как тревога, депрессия, апатия и расторможенность, особенно у пациентов с ПЛВД на стадии умеренной и тяжелой деменции [5, 14, 28]. Однако, эти результаты должны интерпретироваться с осторожностью из-за относительно небольшого числа больных, участвующих в исследованиях.

Для ЛВД характерны разнообразные поведенческие симптомы, и это предполагает использование психоактивных препаратов. Общеизвестно, что антидепрессанты и антипсихотики могут помочь в управлении поведенческими симптомами. При ЛВД наиболее доказано использование серотонергических препаратов, по сравнению с другими классами психоактивных лекарственных средств. Пациенты с ПЛВД имеют серьезное снижение серотонинергической иннервации переднего мозга [34], снижение 5HT_{1a} и 5HT_{2a} рецепторов [3], и изменение серотонинергических рецепторов в лобной и височной коре [12]. Т.о., дефицит серотонинергической системы

имеет непосредственное отношение к поведенческим симптомам при ПЛВД, а селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) являются основными кандидатами для воздействия на эти расстройства у больных с ЛВД. Различные исследования антидепрессантов СИОЗС у пациентов с ЛВД показали, что они уменьшают расторможенность, тревожность, депрессивные симптомы, а также нарушения пищевого поведения [10, 11, 23].

Ряд ранее проведенных открытых исследований показали, что атипичные антипсихотики, (например, оланзапин, кветиапин, арипипразол) могут редуцировать поведенческие симптомы у больных с ЛВД [7, 8, 18, 19]. Однако, как и все пациенты с деменцией больные с ЛВД восприимчивы к нежелательным явлениям антипсихотической терапии, включая экстрапирамидные побочные эффекты, спутанность сознания и повышенную сонливость и седацию. Поэтому рекомендуется начинать лечение больных с наименьшей терапевтической дозы антипсихотика, и затем ее медленно повышать, осуществляя регулярный мониторинг пациента для предотвращения нежелательных явлений.

Нами был проанализирован собственный опыт применения антидепрессантов СИОЗС и атипичных антипсихотиков у больных ЛВД с некогнитивными психическими расстройствами. Всего терапию принимали 28 пациентов ЛВД с мягкой деменцией, 12 получали кветиапин (атипичный антипсихотик) в дозе 100-150 мг/сут и 16 — циталопрам (СИОЗС) в дозе 20

мг/сут. Анализ полученных данных показал, что 8 недельный курс терапии циталопрамом и кветиапином у больных ЛВД уменьшает агрессию, раздражительность, аберрантное моторное поведение и эйфорию, а также улучшает ночной сон, следует подчеркнуть, что оба препарата мало влияли на тревожно-депрессивные симптомы и апатию (рис.2). Кроме того, на фоне терапии кветиапином пациенты становились менее расторможенными, при приеме циталопрама уменьшилась выраженность нарушений пищевого поведения.

Таким образом, в психиатрической практике пациенты с ЛВД встречаются не столь редко, что требует проведения дифференциальной диагностики как с эндогенными заболеваниями, так и деменциями пресенильного возраста, особенно с БА. Важность правильной диагностики определяется различиями в ведении пациентов с деменцией.

При ЛВД, в отличие от больных БА, назначение ингибиторов ХЭ не приводит к положительному терапевтическому эффекту и, следовательно, не является целесообразным. Применение мемантина, особенно на продвинутых стадиях ЛВД может быть полезно для лечения некогнитивных симптомов и требует дальнейшего изучения.

В стандарты терапии больных с поведенческим вариантом ЛВД должны быть включены рекомендации по проведению антипсихотической терапии или применению антидепрессантов СИОЗС, для коррекции аффективных и поведенческих расстройств.

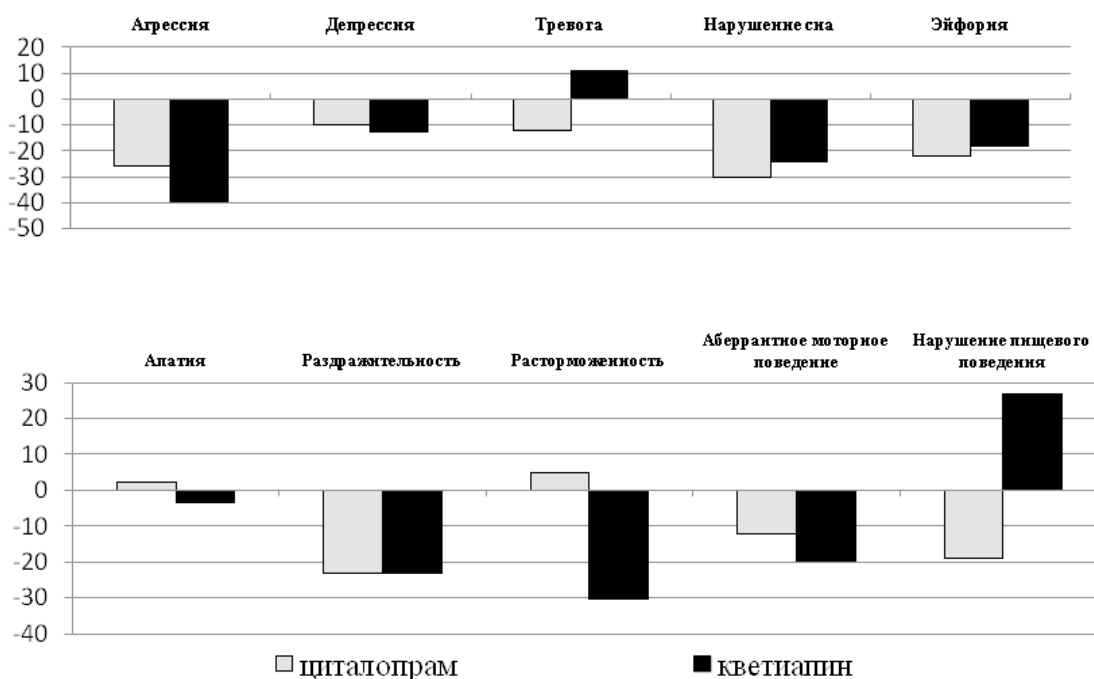


Рис. 2. Редукция некогнитивных психических расстройств (в %) при терапии циталопрамом и кветиапином у больных с ЛВД

Литература

1. Михайлова Н.М., Гаврилова С.И. Альцгеймеровский центр — инновационная модель амбулаторной помощи пожилым больным с когнитивными расстройствами и деменцией. — Психиатрия. — 2015. — №3. — С.42-51.
2. Руководство по гериатрической психиатрии. 2-е издание, переработанное и дополненное. Под ред. С.И. Гаврилова. — М.: Пульс. — 2014. — 384с.
3. Bowen D.M., Procter A.W., Mann D.M., Snowden J.S., Esiri M.M., Neary D., Francis P.T. Imbalance of a serotonergic system in frontotemporal dementia: implication for pharmacotherapy. *Psychopharmacology (Berl)*. — 2008. — V.196. — P.603-610.
4. Boxer A.L., Knopman D.S., Kaufer D.I., Grossman M., Onyike C., Graf-Radford N., Mendez M., Kerwin D., Lerner A., Wu C.K., Koestler M., Shapira J., Sullivan K., Klepac K., Lipowski K., Ullah J., Fields S., Kramer J.H., Merrilees J., Neuhaus J., Mesulam M.M., Miller B.L. Memantine in patients with frontotemporal lobar degeneration: a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled trial. — *Lancet Neurol*. — 2013. — V.12. — P.149-156.
5. Boxer A.L., Lipton A.M., Womack K., Merrilees J., Neuhaus J., Pavlic D., Gandhi A., Red D., Martin-Cook K., Svetlik D., Miller B.L. An open-label study of memantine treatment in 3 subtypes of frontotemporal lobar degeneration. — *Alzheimer Dis Assoc Disord*. — 2009. — V.23. — P.211-217.
6. Bozeat S., Gregory C.A., Ralph M.A., Hodges J.R. Which neuropsychiatric and behavioral features distinguish frontal and temporal variants of frontotemporal dementia from Alzheimer's disease? — *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2000. — V.69. — P.178-186.
7. Chow T.W., Mendez M.F. Goals in symptomatic pharmacologic management of frontotemporal lobar degeneration. — *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. — 2002. — V.17. — P.267-272.
8. Fellgiebel A., Müller M.J., Hiemke C., Bartenstein P., Schreckenberger M. Clinical improvement in a case of frontotemporal dementia under aripiprazole treatment corresponds to partial recovery of disturbed frontal glucose metabolism. — *World J Biol Psychiatry*. — 2007. — V.8. — P.123-126.
9. Gorno-Tempini M.L., Hillis A.E., Weintraub S., et al. Classification of primary progressive aphasia and its variants. — *Neurology*. — 2011. — V.76. — P.1006-1014.
10. Herrmann N., Black S.E., Chow T., Cappell J., Tang-Wai D.F., Lanctôt K.L. Serotonergic function and treatment of behavioral and psychological symptoms of frontotemporal dementia. — *Am J Geriatr Psychiatry*. — 2012. — V.20. — P.789-797.
11. Ikeda M., Shigenobu K., Fukuhara R., Hokoishi K., Maki N., Nebu A., Komori K., Tanabe H. Efficacy of fluvoxamine as a treatment for behavioral symptoms in frontotemporal lobar degeneration patients. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2004. — V.17. — P.117-121.
12. Lanctôt K.L., Herrmann N., Ganjavi H., Black S.E., Rusjan P.M., Houle S., Wilson A.A. Serotonin-1A receptors in frontotemporal dementia compared with controls. — *Psychiatry Res*. — 2007. — V.156. — P.247-250.
13. Levy M.L., Miller B.L., Cummings J.L., Fairbanks L.A., Craig A. Alzheimer disease and frontotemporal dementias: behavioral distinctions. — *Arch Neurol*. — 1996. — V.53. — P.687-690.
14. Li P., Quan W., Zhou Y.Y., Wang Y., Zhang H.H., Liu S. Efficacy of memantine on neuropsychiatric symptoms associated with the severity of behavioral variant frontotemporal dementia: A six-month, open-label, self-controlled clinical trial. — *Exp. Ther. Med*. — 2016. — V.12. — P.492-498.
15. Liu W., Miller B.L., Kramer J.H., et al. Behavioral disorders in the frontal and temporal variants of frontotemporal dementia. — *Neurology*. — 2004. — V.62. — P.742-748.
16. Lopez O.L., Becker J.T., Reynolds C.F., et al. Symptoms of depression and psychosis in Alzheimer's disease and frontotemporal dementia. — *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol*. — 1996. — V.9. — P.154-161.
17. Mendez M.F. Frontotemporal dementia: therapeutic interventions. *Front Neurol Neurosci*. — 2009. — V.24. — P.168-178.
18. Mendez M.F., Perryman K.M., Miller B.L., Cummings J.L. Behavioral differences between frontotemporal dementia and Alzheimer's disease: a comparison on the BEHAV-AD rating scale. — *Int Psychogeriatr*. — 1998. — V.10. — P.155-162.
19. Moretti R., Torre P., Antonello R.M., et al. Olanzapine as a treatment of neuropsychiatric disorders of Alzheimer's disease and other dementias: a 24-month follow-up of 68 patients. — *Am J Alzheimers Dis Other Dement*. — 2003. — V.18. — P.205-214.
20. Mourik J.C., Rosso S.M., Niermeijer M.F., Duivenvoorden H.J., Van Swieten J.C., Tibben A. Frontotemporal dementia: behavioral symptoms and caregiver distress. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2004. — V.18. — P.299-306.
21. Peters F., Perani D., Herholz K., Holthoff V., Beuthien-Baumann B., Sorbi S., Pupi A., Degueldre C., Lemaire C., Collette F., Salmon E. Orbitofrontal dysfunction related to both apathy and disinhibition in frontotemporal dementia. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2006. — V.21. — P.373-379.
22. Pfeffer A., Luczywek E., Golebiowski M., Czyzewski K., Barcikowska M. Frontotemporal dementia: an attempt at clinical characteristics. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 1999. — V.10. — P.217-220.
23. Prodan C.I., Monnot M., Ross E.D. Behavioural abnormalities associated with rapid deterioration of language functions in semantic dementia respond to sertraline. — *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2009. — V.80. — P.1416-1417.
24. Rascovsky K., Hodges J.R., Knopman D., et al. Sensitivity of revised diagnostic criteria for the behavioural variant of frontotemporal dementia. — *Brain*. — 2011. — V.134. — P.2456-2477.

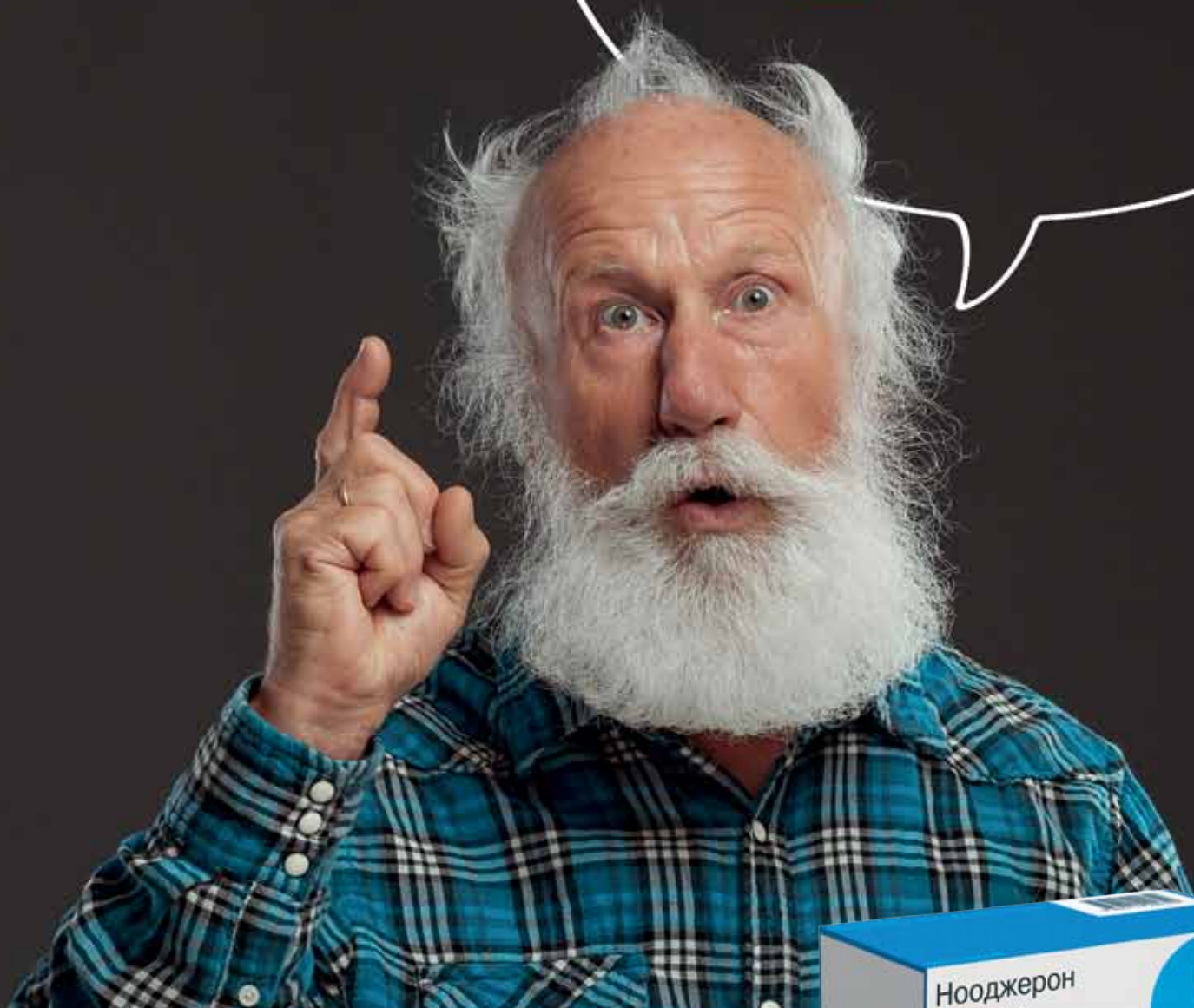
25. Ratnavalli E., Brayne C., Dawson K., Hodges J.R. The prevalence of fronto-temporal dementia. — *Neurology*. — 2002. — V. 58. — P.1615-1621.
26. Shinagawa S., Ikeda M., Fukuhara R., Tanabe H. Initial symptoms in frontotemporal dementia and semantic dementia compared with Alzheimer's disease. — *Dement Geriatr Cogn Disord*. — 2006. — V.21. — P.74-80.
27. Snowden J.S., Bathgate D., Varma A., et al: Distinct behavioural profiles in frontotemporal dementia and semantic dementia. — *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. — 2001. — V.70. — P.323-332.
28. Swanberg M.M. Memantine for behavioral disturbances in frontotemporal dementia: a case series. — *Alzheimer Dis Assoc Disord*. — 2007 — V.21 — P.164-166.
29. Tsai R.M., Boxer A.L. Therapy and clinical trials in frontotemporal dementia: past, present, and future. — *J Neurochem*. — 2016. — V.138. — P.211-221.
30. Vercelletto M., Boutoleau-Bretonnière C., Volteau C., Puel M., Auriacombe S., Sarazin M., Michel B.F., Couratier P., Thomas-Antérion C., Verpillat P., Gabelle A., Golfier V., Cerato E., Lacomblez L. French research network on Frontotemporal dementia Memantine in behavioral variant frontotemporal dementia: negative results. — *J Alzheimers Dis*. — 2011. — V.23. — P.749-59.
31. Vieira R.T., Caixeta L., Machado S. Silva A.C., Nardi A.E., Arias-Carrión O., Carta M.G. Epidemiology of early-onset dementia: review of the literature. — *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. — 2013. — V.9 — P.88-95.
32. WHO. Dementia fact sheet. — 2015. <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs362/en/>
33. Woolley J.D., Khan B.K., Murthy N.K., Miller B.L., Rankin K.P. The diagnostic challenge of psychiatric symptoms in neurodegenerative disease: rates of and risk factors for prior psychiatric diagnosis in patients with early neurodegenerative disease. — *J Clin Psychiatry*. — 2011. — V.72. — P.126-133.
34. Yang Y., Schmitt H.P. Frontotemporal dementia: evidence for impairment of ascending serotonergic but not noradrenergic innervation. Immunocytochemical and quantitative study using a graph method. — *Acta Neuropathol*. — 2001. — V.101. — P. 256-270.

Сведения об авторе

Колыхалов Игорь Владимирович — д.м.н., главный научный сотрудник отдела гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ, Москва. E-mail: ikolykhalov@yandex.ru.

НОО!ДЖЕРОН
МЕМАНТИН
10 мг №30, №60, №90

ВСПОМНИТЬ
НОО!ДЖЕРОН



NJN-RU-00004-DOC



Лечение деменции альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени

- Улучшение когнитивных и психомоторных функций^{1, 2}
- Улучшение повседневной деятельности^{1, 2}
- Снижение зависимости от ухаживающих лиц^{1, 2, *}

¹Селезнева Н.Д., Колыхалов И.В., Федорова Я.Б., Гантман М.В., Гаврилова С.И. Опыт клинического применения Нооджерона у пациентов с умеренной и умеренно-тяжелой болезнью Альцгеймера // Современная терапия в психиатрии и неврологии. – 2012. – №4. – С. 24-26. ²Инструкция по медицинскому применению Нооджерона ЛСР-000973/10. *За счет улучшения когнитивных процессов и повышения повседневной активности.

Нооджерон. Краткая инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения. Торговое название препарата: Нооджерон. Международное непатентованное название: мемантин. Форма выпуска: таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 10 мг. Фармакотерапевтическая группа: деменции средство лечения. Код АТХ: N06DX01. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа умеренной и тяжелой степени. Противопоказания: повышенная чувствительность к мемантину и другим компонентам препарата; тяжелая печеночная недостаточность; беременность и период лактации; возраст до 18 лет (эффективность и безопасность препарата не установлены). Способ применения и дозы (полная информация – см. инструкцию по применению): внутрь 1 раз в сутки, в одно и то же время каждый день, независимо от приема пищи. В течение первой недели суточная доза составляет 5 мг (утром). На второй неделе суточная доза составляет 10 мг. На третьей неделе суточная доза – 15 мг. С четвертой недели суточная доза составляет 20 мг. Рекомендуемая поддерживающая доза препарата Нооджерон – 20 мг в сутки. Максимальная суточная доза – 20 мг в сутки. Побочное действие (полная информация – см. инструкцию по применению). Нарушения со стороны иммунной системы: гиперчувствительность к компонентам препарата. Нарушения со стороны нервной системы: головокружение, нарушения равновесия. Нарушения психики: сонливость. Нарушения со стороны ЖКТ: запор. Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: повышенные показатели «печеночных» ферментов. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: одышка. Нарушения со стороны сосудов: повышение АД. Общие расстройства и нарушения в месте введения: головная боль. Срок годности: 3 года. Условия отпуска: по рецепту. Рег. номер: ЛСР-000973/10. С подробной информацией о препарате можно ознакомиться в инструкции по применению. NJN-RU-NP-00004-DOC. Информация для медицинских и фармацевтических работников. Реклама.

teva

ООО «Тева», Россия, 115054, Москва, ул. Валуева, д.35
Тел.: +7 (495) 644-22-34, факс: +7 (495) 644-22-35/36
www.teva.ru

РЕКЛАМА

Переносимость антидементивной терапии: результаты наблюдательного исследования

Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г.

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

Резюме. Всего в исследование было включено 44 пациента (5 мужчин и 39 женщин), от 56 до 90 лет. Для оценки переносимости и безопасности препарата фиксировались нежелательные явления, связанные и не связанные с приемом препарата, проводился физикальный осмотр пациентов, при каждом визите пациента в центр осуществлялась запись ЭКГ и производился биохимический анализ крови. За период наблюдения было зарегистрировано два нежелательных явления, хронологически связанных с приемом препарата. В ходе исследования ни один из пациентов не был исключен из программы по причине развития побочных эффектов и не отказался принимать препарат. Нами не было выявлено ни статистически достоверного повышения частоты встречаемости кардиальной патологии у пациентов, принимавших исследуемый препарат, ни усугубления уже имеющейся симптоматики на фоне приема препарата в течение шести месяцев. Обнаруженные нами тенденции роста уровня креатинина крови дают основания рекомендовать мониторинг функции почек у принимающих препарат пациентов. В целом, ноогерон продемонстрировал хорошую переносимость, несмотря на пожилой возраст принимавших его пациентов и высокую распространенность в выборке сопутствующих соматических заболеваний.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера, мемантин, переносимость, электрокардиография, креатинин, нарушения ритма, холестерин, общий белок крови

Tolerability of antidementive therapy: results of observational research

Zalutskaya N.M., Beltceva I.A., Neznanov N.G.

«Bekhterev National Medical Research Psychiatry and Neurology Center

Summary. There are 44 patients (5 males and 39 females), aged 56 to 90 years were included in the study. To assess the tolerability and safety of the drug, undesirable events were recorded, associated and not associated with taking the drug, a physical examination of patients was performed, an ECG was recorded and a biochemical blood test was performed at each visit of the patient to the center. During the observation period, two undesirable events chronologically associated with taking the drug were recorded. During the study, none of the patients was excluded from the program due to the development of side effects and none of the patients refused to take the drug. We did not find any statistically significant increase in the incidence of cardiac pathology in patients taking the study drug, nor worsening of the already existing symptoms on the background of taking the drug for six months. The observed growth trends in the level of blood creatinine give grounds to recommend monitoring of kidney function in the patients taking the drug. In general, noogerone showed good tolerability, despite the elderly age of its patients and the high prevalence of concomitant somatic diseases in the sample.

Key words: Alzheimer's disease, memantine, tolerance, electrocardiography, creatinine, rhythm disturbances, cholesterol, total blood protein

Рост продолжительности жизни и изменение структуры населения в сторону возрастания общего и относительного числа лиц старших возрастных групп придали деменции первостепенную роль в ряду социально значимых заболеваний. Всемирная организация здравоохранения сформулировала главные принципы оказания помощи пациентам, страдающим деменцией, которые предполагают раннюю диагностику заболеваний в целях «скорейшего назначения» терапии, оптимизацию физического состояния, когнитивных функций, активности и благополучия, диагностику и лечение сопровождающих деменцию соматических заболеваний, выявление и лечение сложных поведенческих и психологических симптомов, предоставление информации и долгосрочную поддержку ухаживающим лицам [42].

Достигнутые в последние два десятилетия некоторые успехи в лечении тяжелых когнитивных нарушений отражают все же весьма скромные результаты предпринимаемых медицинским сообществом усилий. Деменция остается неизлечимым заболеванием, которое характеризуется неотвратимым нарастанием степени тяжести когнитивных нарушений, оказывает кардинальное влияние на жизнь больных, приносит существенные трудности в существование членов их семей, сокращает продолжительность жизни и, в конечном итоге, приводит к смерти [35, 40, 43]. Тем не менее, применение антидементивных препаратов позволяет стабилизировать или замедлить нарастание симптоматики болезни Альцгеймера [16, 23, 38], оказывает существенное положительное влияние на качество жизни пациентов и их опекунов

[24, 19]]. Пациенты, регулярно принимающие препараты для лечения деменции в течение длительного временного промежутка, демонстрируют более высокие когнитивные и функциональные способности, а также показатели общего функционирования даже на стадии развернутой деменции [28]. Применение антидементивных препаратов показывает их значимые эффекты в отношении снижения выраженности поведенческих нарушений, прежде всего ажитации/агрессии, равно как и минимизации использования дополнительных психотропных препаратов [37, 15, 36]. Лица, придерживающиеся терапии более длительный период, получают больший шанс замедления или задержки прогрессирования симптомов заболевания и улучшения качества жизни [32, 19]. Исследования продемонстрировали общее снижение финансовых расходов при использовании антидементивных средств, в частности, мемантина, за счет уменьшения средств, необходимых для организации ухода за больными [38]. Кроме того, следствием откладывания момента институализации пациентов становится существенное уменьшение экономических затрат [41, 18]. Таким образом, исследования подтверждают клиническую и социальную целесообразность применения антидементивных препаратов.

Зарегистрированные показания к применению при болезни Альцгеймера в нашей стране имеют четыре лекарственных средства из группы ингибиторов холинэстераз (донепезил, галантамин, ривастигмин, ипидакрин) и антагонист рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты мемантин [4]. Следует отметить, что ни у одного из вышеуказанных препаратов не обнаружено доказанных свойств полностью излечивать или останавливать развитие любого варианта деменций [20], и, согласно «Рекомендациям по биологической терапии болезни Альцгеймера и других деменций», изданным Всемирной федерацией обществ биологической психиатрии [20] донепезил, галантамин, мемантин, экстракт гинкго билоба, ривастигмин имеют показания к применению лишь для симптоматической терапии деменции при болезни Альцгеймера, поскольку демонстрируют временный умеренный терапевтический эффект у части пациентов (уровень доказательности В) [20].

Вместе с тем, имеются данные, что имеющиеся в настоящее время антидементивные препараты обладают способностью оказывать некоторое влияние и на патогенетические механизмы болезни Альцгеймера на ранних стадиях заболевания, восстанавливая характерный для данного заболевания центральный нейромедиаторный дефицит [30, 31]. Кроме того, у них обнаружены нейропротективные эффекты, в частности, связанные с процессами амилоидогенеза [27]. Таким образом, можно говорить и о наличии у антидементивных средств способности оказывать некоторое влияние на естественное течение болезненного процесса [26, 29]. В этой связи следует отметить, что клинически обоснованным критерием эффективности терапии деменции в настоя-

щий момент принято считать замедление скорости углубления симптомов заболевания [17]. Нейродегенеративные процессы при болезни Альцгеймера сопровождаются целым рядом нейротоксических механизмов. Главный механизм памяти и обучения — долговременная потенция — опосредуется нейромедиатором глутаматом через N-метил-D-аспартат (NMDA)-рецепторы, расположенные во многих областях мозга. Наибольшая плотность этих рецепторов обнаруживается на дендритах пирамидальных клеток в гиппокампе и коре головного мозга. В норме глутамат, высвобождающийся из нейронов, метаболизируется или «занимает» соседние клетки, однако когда эти пути нарушены, аккумулированный глутамат перевозбуждает NMDA-рецепторы и индуцирует патологические процессы, характерные для нейродегенеративных заболеваний [8].

История использования антагониста рецепторов N-метил-D-аспарагиновой кислоты мемантина в Европе началась в 2002 году, когда было получено разрешение на его использование при болезни Альцгеймера на стадии умеренно-тяжелой и тяжелой деменции. В 2005 году показания к его применению были расширены на основании новых данных о его эффективности при умеренной и тяжелой степени болезни Альцгеймера [14, 12]. В настоящий момент мемантин разрешен и рекомендован более чем в 80 странах мира для лечения пациентов с болезнью Альцгеймера на стадии умеренной и тяжелой деменции, его эффективность была доказана в целом ряде рандомизированных клинических исследований и подтверждена мета-анализами [10]. В рандомизированных, плацебо-контролируемых исследованиях мемантин показал способность оказывать влияние на когнитивные функции, поведение и повседневную активность [23]. Было обнаружено, что мемантин эффективен в отношении замедления ухудшения познавательных функций (SMD -0,26), (SMD -0,18), поведенческих симптомов (SMD -0,12) и общего клинического впечатления (SMD -0,22) [39]. Оценка эффективности мемантина в подгруппе пациентов с умеренной и тяжелой болезнью Альцгеймера с ажитацией/агрессией и/или психотическими симптомами (т.н. APS-группа) показала, что у лиц, принимавших мемантин, терапия приносит значительно большую общую пользу, чем плацебо, причем величина эффекта численно выше, чем в остальных популяциях пациентов. Более высокая величина эффекта становится очевидной уже на 12-й неделе приема препарата, что предполагает более быстрое начало действия мемантина у пациентов с APS. Следует подчеркнуть, что большинство современных руководств содержат рекомендации применения мемантина в качестве препарата первой линии терапии некогнитивных симптомов деменции [13].

Мемантин производства израильской компании ТЕВА под торговым наименованием Нооджерон известен в России с 2010 года. Нооджерон подтвердил свою эффективность и хороший профиль переносимости в клинических исследова-

ях с участием российских пациентов, что является дополнительным подтверждением его клинической эквивалентности оригинальному препарату. Нооджерон, выпускающийся в упаковке, содержащей 90 таблеток, особенно удобен как для пациента, принимая во внимание необходимость длительной терапии.

Эффективность препарата нооджерон была подтверждена нами в 24-недельном открытом постмаркетинговом исследовании у лиц с умеренной степенью деменции при болезни Альцгеймера (от 10 до 19 баллов по шкале MMSE на момент включения). Препарат продемонстрировал свою эффективность в отношении когнитивных симптомов болезни Альцгеймера и отсутствие достоверного ухудшения повседневного функционирования и утяжеления поведенческих симптомов в течение периода наблюдения [3].

Следует отметить, что около 85% больных, страдающих деменцией, составляют лица в возрасте 70-89 лет [1, 2]. Обусловленные возрастом модуляции фармакологических эффектов лекарственных средств, связанные с изменениями концентрации препарата в тканях, абсорбции, распределения, метаболизма и экскреции действующего вещества и его метаболитов, очевидно, объясняют высокую частоту возникновения побочных эффектов у лиц старших возрастных групп. Так, у каждого шестого пожилого стационарного пациента развиваются нежелательные явления, что в четыре раза выше, чем у лиц молодого возраста [33]. При назначении антидементивных препаратов следует помнить и о лекарственном взаимодействии, поскольку 90% неинститутиализированных лиц старшей возрастной категории принимает по меньшей мере одно лекарственное средство ежедневно, существенная доля пожилых принимает от 6 до 8 препаратов каждый день. [5, 6, 7]. Изменение концентрации одного или нескольких принимаемых лекарственных средств может быть обусловлено их возможным взаимовлиянием на метаболизм и транспорт действующих веществ, что приводит к увеличению степени выраженности побочных эффектов. Таким образом, переносимость препарата является важным фактором выбора препарата для терапии лиц пожилого возраста.

К настоящему моменту накоплены достаточные сведения о переносимости мемантина. Так, только с 2002 по 2009 год его применение во всех завершённых и зарегистрированных клинических исследованиях составило около 4799 пациентолет, а расчетная длительность применения мемантина на основе данных о продажах с момента его регистрации до 2009 года превышала 4 миллиона пациентов [25]. В целом, рандомизированные клинические исследования продемонстрировали его хороший профиль безопасности. Результаты исследований 1784 больных, принимавших мемантин, и 1595 пациентов, получавших плацебо, установили, что сравниваемые группы достоверно не различаются по параметру «доля больных, у которых развились нежелательные явления».

[11, 8], Все нежелательные явления в группе мемантина имели легкую или умеренную степень выраженности, при этом наиболее часто наблюдались головокружение (6,3% против 5,6%), головная боль (5,2% против 3,9%), запор (4,6% против 2,6%), сонливость (3,4% против 2,2%) и гипертензия (4,1% против 2,8%). У лиц, принимавших мемантин, достоверно чаще наблюдалась венозная тромбоземболия, однако в исследованиях было зарегистрировано всего несколько таких случаев. С целью снижения ее риска рекомендуется контроль артериального давления и тщательное клиническое наблюдение больного. Следует соблюдать осторожность при применении мемантина у пациентов с эпилепсией, судорогами в анамнезе или наличием факторов риска эпилепсии. Более низкие дозировки мемантина рекомендуется применять у лиц с почечной недостаточностью [11]. Мемантин хорошо переносится при одновременном назначении с другими медикаментозными средствами, что, очевидно, является его преимуществом с учетом целевой популяции пациентов, у которой полифармация, вероятно, является часто встречающимся явлением.

Нами было проведено 24-недельное открытое постмаркетинговое исследование эффективности и переносимости препарата нооджерон (мемантин) у больных, страдающих умеренной деменцией при болезни Альцгеймера и при болезни Альцгеймера, смешанной с сосудистым заболеванием головного мозга. Результаты исследования эффективности препарата опубликованы нами ранее [3].

Для участия в исследовании было отобрано 44 амбулаторных пациента, обратившихся в отделение гериатрической психиатрии НМИЦ им. В.М. Бехтерева, соответствовавших диагностическим критериям МКБ-10 для деменции при болезни Альцгеймера, диагноз был подтвержден наличием нейровизуализационных признаков болезни Альцгеймера поданными МРТ или компьютерной томографии головного мозга. Другими критериями включения в данное исследование являлись наличие подписанного информированного согласия на участие в исследовании; наличие у пациента лица, способного предоставить объективную информацию и его согласие на участие в исследовании; оценка по шкале MiniMentalStateExamination не более 19 баллов, оценка по шкале Хачински не более 4 баллов на момент включения в исследование. Критериями исключения были отказ больного от участия в исследовании, наличие сопутствующих соматических заболеваний в стадии декомпенсации, онкопатологии, выявление других клинически значимых неврологических или психических расстройств за исключением дисциркуляторной энцефалопатии 1-2 ст., выраженного сенсорного и моторного дефицита, затрудняющего объективную оценку интеллектуально — мнестических функций, одновременный прием других антидементивных препаратов. Прием сопутствующей терапии, в том числе психотропных препаратов допускался при наличии показаний в стабильной дозе на всем протяжении исследования.

Все пациенты после предварительного обследования и проверки на соответствие критериям включения и исключения и подписания информированного согласия начали принимать нооджерон 10 мг по рекомендованной производителем схеме начиная с 5 мг с повышением дозировки ежедневно в течение 4 недель до 20 мг/сут в два приема утром и днем. После достижения дозировки 20 мг пациенты продолжали принимать препарат на протяжении еще 20 недель. Таким образом, период наблюдения составил 6 месяцев, в течение которых оценка когнитивных функций, повседневного функционирования и наличия/отсутствия некогнитивных симптомов заболевания производилась 5 раз — до начала терапии нооджероном и через каждые полтора месяца, для чего пациенты приезжали в центр в сопровождении лица, предоставляющего информацию. На каждом визите осуществлялся контроль безопасности, выполнялась ЭКГ, лабораторные исследования, фиксировались нежелательные явления. Из 44 пациентов, начавших прием препарата в рамках исследовательской программы, все пять запланированных визитов посетил 31 человек. 13 пациентов отказались от участия в исследовании досрочно по различным причинам личного характера, в том числе в связи с переменой места жительства, изменением семейной ситуации, отсутствием возможности посещать центр.

Оценка динамики интеллектуально — мнестического функционирования проводилась при помощи шкал Mini Mental State Examination, шкалы оценки когнитивных нарушений при болезни Альцгеймера ADAS-Cog, оценка повседневной активности больных проводилась при помощи шкалы ADCS-ADL, выраженность поведенческих и психотических симптомов деменции оценивалась с использованием шкалы NPI.

Статистическая обработка полученных результатов проводилась с помощью пакета SPSSStatistics 20.0, использовались методы непараметрической статистики, критерий Вилкоксона для связанных групп. В случае пропущенных данных использовался как LOCF анализ, так и анализ наблюдаемых случаев, однако результаты, полученные двумя различными способами, оказались сходными, поэтому в дальнейшем приводятся данные анализа наблюдаемых значений.

Характеристика выборки

Всего в исследование было включено 44 пациента (5 мужчин и 39 женщин), от 56 до 90 лет, удовлетворяющих заявленным критериям. Средний возраст пациентов составил 72,5 года $\pm$ 7,96 лет. 66% участников исследования проживали в семье, 32% самостоятельно и регулярно навещались родственниками, проводившими с пациентами достаточно времени для предоставления объективной информации. 1 пациент проживал в социальном государственном учреждении общего типа и посещал институт в сопровождении друга. По уровню образования пациенты распределе-

Диаграмма 1. Соответствие диагностическим критериям

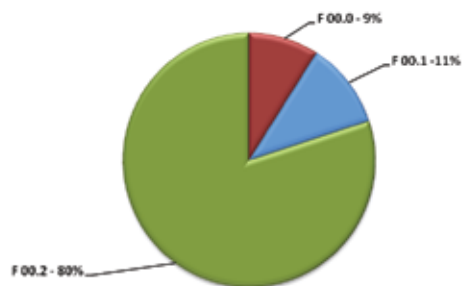
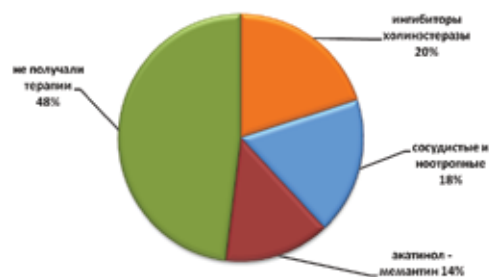


Диаграмма 2. Предшествующая терапия



лись следующим образом: 43% имели высшее, 30% среднее специальное и 27% среднее образование.

Состояние всех пациентов соответствовало критериям диагностики болезни Альцгеймера: 4 пациента (9%) страдали болезнью Альцгеймера с ранним началом F00.0, 5 (11%) — болезнью Альцгеймера с поздним началом F00.1, у 35 (80%) помимо характерных для первично атрофического процесса нейровизуализационных признаков были выявлены также очаги лейкоареоза, в этом случае ставился диагноз смешанной (атипичная) болезни Альцгеймера F00.2. Диагнозы были установлены согласно диагностическим указаниям МКБ-10 [4] и критериям NINDS — ADRDA [22].

По данным анамнеза, 47,7% пациентов ранее не получали регулярной терапии деменции, 20,5% прежде принимали препараты группы ингибиторов холинэстеразы, однако были вынуждены отказаться от нее из-за развития побочных эффектов, 18,2% получали сосудистую и ноотропную терапию, 13,6% уже имели опыт применения акатинола мемантина, большинство из них (5 пациентов) прервали лечение из финансовых соображений (диаграмма 2).

Для оценки переносимости и безопасности препарата фиксировались нежелательные явления, связанные и не связанные с приемом препарата, проводился физикальный осмотр пациентов, при каждом визите пациента в центр осуществлялась запись ЭКГ и производился забор крови для биохимического анализа. Количественные показатели были проанализированы с применением методов непараметрической статистики для связан-

ных групп (критерий знаковых рангов Вилкоксона, двухфакторный ранговый дисперсионный анализ Фридмана), при оценке качественных признаков использовался метод хи-квадрат.

Результаты

За период наблюдения было зарегистрировано два нежелательных явления, хронологически связанных с приемом препарата. В первом случае пациент отметил умеренно выраженные диспептические явления в первые три дня приема препарата, симптоматика купировалась самостоятельно и не потребовала дополнительных мер медицинского характера, в дальнейшем на протяжении шести месяцев приема препарата соответствующие жалобы не возобновлялись. Во втором случае пациентка пожаловалась на головную боль в затылочной области, возникшую на следующий день после планового повышения дозировки с 15 до 20 мг/сут. Через день пациентка самостоятельно снизила дозу до 15 мг, головные боли купировались. После визита 2 (через полтора месяца приема препарата) пациентке было рекомендовано повторно предпринять попытку повышения дозы, на этот раз жалоб на головные боли не было, прием препарата был продолжен в дозе 20 мг/сут до конца периода наблюдения. Оба нежелательных явления были расценены как вероятно связанные с приемом препарата.

При анализе электрокардиографических данных были выявлены различные нарушения сердечного ритма, представленные экстрасистолией, тахи- и брадикардией, АВ блокадой, нарушениями внутрисердечной проводимости. Острые ишемические процессы миокарда, выявленные на этапе отбора, являлись критерием невключения в исследование, у включенных пациентов за весь период наблюдения кардиоишемии выявлено не было. У 18 пациентов на протяжении всего периода наблюдения выявлялись признаки гипертрофии левого желудочка сердца.

Всего нарушения сердечного ритма были выявлены у 28 пациентов (64% выборки). На диаграмме 3 представлена структура выявленной патологии.

Нарушения внутрисердечной проводимости (полные и неполные блокады ножек пучка Гиса у 16 пациентов, удлинение интервала PQ у 4 пациентов) были выявлены у 18 пациентов, из них у 15 человек (34% выборки) — до начала приема препарата, у 7 пациентов данная патология выявлялась более чем на двух визитах за период наблюдения. На диаграмме 4 представлено количество пациентов с нарушениями проводимости сердца, выявленное на каждом визите.

Статистически значимыми оказались различия между количеством пациентов с данной патологией до начала приема препаратов и через три месяца приема (визит 3). Относительное снижение частоты встречаемости нарушений может быть связано с тем, что при выявлении отклонений от нормы пациенты направлялись к кардиологу для коррекции сопутствующей терапии.

Диаграмма 3. Количество пациентов с нарушениями сердечного ритма

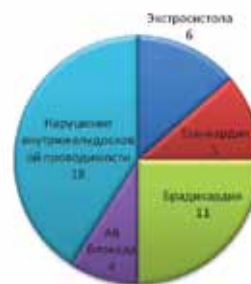
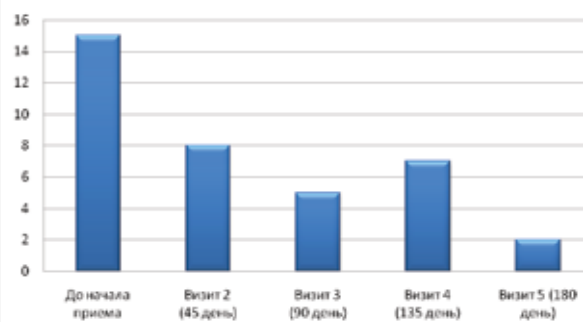


Диаграмма 4. Количество пациентов с нарушениями сердечной проводимости



У всех пациентов измерялись интервалы QRS, PQ, QTи QT-корригированный, при статистическом анализе с использованием критерия Вилкоксона для связанных выборок статистически значимых различий между данными показателями на каждом из визитов получено не было.

Атриовентрикулярная блокада 1 степени была выявлена у 4 пациентов — в одном случае до начала приема препарата, в одном — через 45 дней, у двух больных во время последнего визита. Все пациенты направлялись к кардиологу для обследования и лечения, на последующих визитах при записи ЭКГ данная патология не выявлялась.

Синусовые аритмии — тахикардия, брадикардия, экстрасистолия — были выявлены у 19 пациентов (43% выборки), из них у 10 больных патология была выявлена до начала приема препарата. На диаграмме 5 представлено количество пациентов с различными формами аритмии на каждом визите. При статистическом анализе выявленные колебания оказались незначимыми.

Помимо физикального осмотра, сбора жалоб и электрокардиографии каждому пациенту выполнялся биохимический анализ крови до начала приема препарата и раз в 45 дней в последующем. Средние показатели АЛТ, АСТ, мочевины, глюкозы и общего билирубина оказались в пределах референсного интервала и значимо не менялись в течение всего периода наблюдения. Обращает на себя внимание повышение среднего показателя холестерина венозной крови, у 24 пациен-

тов гиперхолестеринемия была выявлена до начала приема препарата, у 3 больных была обнаружена на последующих визитах. На диаграмме 6 представлены средние показатели концентрации холестерина в венозной крови в динамике, статистически значимых колебаний не выявлено.

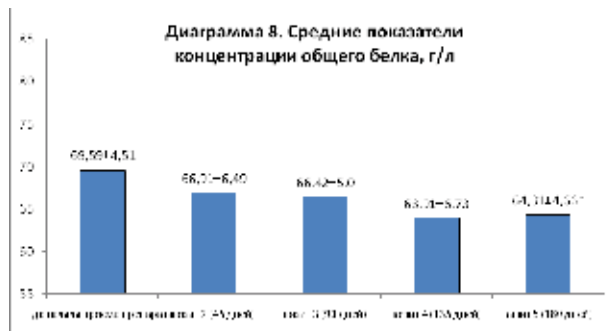
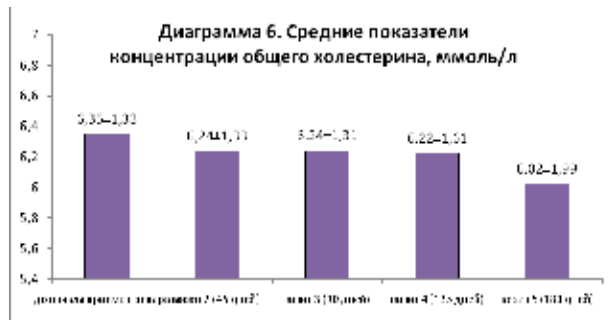
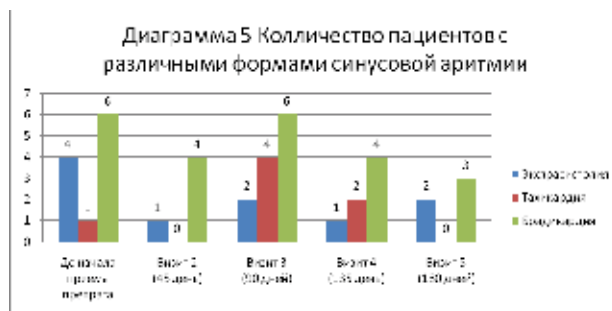
На диаграмме 7 представлены средние показатели концентрации креатинина в динамике на фоне приема препарата.

Статистически значимыми при $p < 0,05$ оказались отклонения от исходного уровня показатели концентрации креатинина на визитах 3, 4 и 5. Тем не менее, не смотря на статистически достоверный рост данного показателя, концентрация холестерина остается в пределах референсного интервала. Следует отметить, что повышение концентрации креатинина относительно нормы было выявлено у 4 пациентов, у 3 из них носило транзиторный характер и у 1 выявлялось на протяжении всего периода наблюдения без тенденции к повышению с течением времени.

Средние показатели концентрации общего белка в крови у обследованных пациентов в целом были близки к нижней границе нормы (диаграмма 8). У 23 пациентов было выявлено снижение данного показателя менее 65 г/л, у 5 из них — до начала приема препарата, у 6 больных такое снижение отмечено три и более раз за весь период наблюдения.

На диаграмме 8 представлена средняя концентрация общего белка в динамике, различия между показателями до начала исследования и через 6 месяцев — статистически достоверны при $p < 0,05$. Вопрос взаимосвязи снижения концентрации общего белка крови с приемом нооджерона требует дальнейшего исследования.

Таким образом, нооджерон продемонстрировал хорошую переносимость, несмотря на пожилой возраст принимавших его пациентов и высокую распространенность в выборке сопутствующих соматических заболеваний. В ходе исследования ни один из пациентов не был исключен из программы по причине развития побочных эффектов и не отказался принимать препарат. Частота развития нежелательных явлений, связанных с приемом нооджерона, (4,5% выборки) оказалась несколько ниже, чем в крупных плацебо-контролируемых исследованиях, проведенных Tariot at al., 2004 [34] и Cosman at al., 2007 [9], у пациентов нашей выборки не встречались такие феномены, как сомноленция и спутанность сознания, описанные Tariot at al. (2004) и Cosman K.M. at al., (2007) как встречающиеся чаще в группе пациентов, принимавших мемантин, чем принимавших плацебо, что, вероятно, можно объяснить с меньшими размерами исследованной нами выборки. Нами не было выявлено ни статистически достоверного повышения частоты встречаемости кардиальной патологии у пациентов, принимавших исследуемый препарат, ни усугубления уже имеющейся симптоматики на фоне приема препарата в течение шести месяцев. Обнаруженные нами тенденции роста уровня креатини-



на крови дают основания рекомендовать мониторинг функции почек у принимающих препарат пациентов.

Литература

1. Белоусов Ю.Б., Чикина Е.С., Медников О.И. Фармакоэкономические аспекты лечения деменции в РФ. — «РМЖ». — 2005. — № 20. — Т. 18. — С. 96-102.
2. Белоусов Ю.В., Зырянов С.К., Белоусов Д.Ю., Бекетов А.С. Социальные и экономические аспекты терапии болезни Альцгеймера в России. — Качественная клиническая практика. — 2009. — Т.1. — С.3-28.
3. Залуцкая Н.М., Бельцева Ю.А., Незнанов Н.Г. Динамика когнитивного и социального функционирования пациентов с болезнью Альцгеймера на фоне терапии антидементивными препаратами: результаты наблюдательного исследования. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии. — 2016. — № 4. — С.102-109.
4. Министерство здравоохранения и социального развития РФ, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Научный центр психического здоровья». Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению болезни Альцгеймера. Москва, 2013, 28 с. МКБ-10. Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике. Перевод на русский язык под редакцией: Ю.Л. Нуллера, С.Ю. Циркина. — Всемирная организация здравоохранения. — Санкт-Петербург, «Адис». — 1994. — С.46.
5. Buck MD, Atreya A, Brunner CP, et al. Potentially inappropriate medication prescribing in outpatient practices: prevalence and patient characteristics based on electronic health records. — *Am J Geriatr Pharmacother.* — 2009. — Vol.7. — P.84-92.
6. Chan DC, Chen JH, Kuo HK, et al. Drug-related problems (DRPs) identified from geriatric medication safety review clinics. *Arch Gerontol Geriatr.* 2012;54(1):168-174.
7. Chrischilles E, Rubenstein L, Van Gilder R, Voelker M, Wright K, Wallace R. Risk factors for adverse drug events in older adults with mobility limitations in the community setting. *J Am Geriatr Soc.* 2007;55(1):29-34.
8. Corbett A., Francis P., Ballard C. Safety and Efficacy of Memantine Extended-Release in the moderate to severe Alzheimer's disease. *Dement Geriatr Cogn Disord.* 2009;27:164-172.
9. Cosman K., Boyle L.L., Porsteinsson A.P. Memantine in the treatment of mild-to-moderate Alzheimer's disease. *Expert Opin. Pharmacother.* (2007)8(2):203-214.
10. Deardorff WJ, Feen E, Grossberg GT. The use of cholinesterase inhibitors across all stages of Alzheimer's disease. *Drugs Aging* 2015;32(7):537-47.
11. European Medicines Agency: Memantine hydrochloride—Summary of Product Characteristics. http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000463/WC500058763.pdf. 2012. Accessed Mar 2013.
12. Ferris S, Ihl R, Robert P, Winblad B, Gatz G, Tennigkeit F, Gauthier S. 2009. Treatment effects of memantine on language in moderate to severe Alzheimer's disease patients. 2009. *Alzheimers Dement* 5:369—374.
13. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23(5):537-45
14. Gauthier S, Loft H, Cummings J. Improvement in behavioural symptoms in patients with moderate to severe Alzheimer's disease by memantine: a pooled data analysis. *Int J Geriatr Psychiatry* . 2008. 23:537—545.
15. Grossberg GT, Pejovic V, Miller ML, Graham SM. Memantine therapy of behavioral symptoms in community-dwelling patients with
16. Hansen RA, Gartlehner G, Webb AP, et al. Efficacy and safety of donepezil, galantamine and rivastigmine for the treatment of Alzheimer's disease: a systemic review and meta-analysis. *Clin Intervent Aging.* 2008;3:211-225.
17. Herrmann N, Lanctôt KL, Hogan DB. Pharmacological recommendations for the symptomatic treatment of dementia: the Canadian Consensus Conference on the Diagnosis and Treatment of Dementia 2012. *Alzheimer Res Ther.* 2013;5(Suppl 1):S5.
18. Hill J, Fillit H, Thomas SK, Chang S: Functional impairment, healthcare costs and the prevalence of institutionalisation in patients with Alzheimer's disease and other dementias. *Pharmacoeconomics* 2006;24:265-280
19. Howe E: Improving the quality of life in patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry (Edgmont)* 2008;5:51-56.
20. Ihl R, Frölich L, Winblad B., Schneider L., Burns A, MöLLER H.-Ü., WFSBP task force on treatment guidelines for alzheimer's disease and other dementias World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the Biological Treatment of Alzheimer's disease and other dementias. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 2011; 12: 2-32
21. Management of Alzheimer's Disease Clinical Medicine Insights: Therapeutics 2013;5 95-102
22. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM (1984). «Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease». *Neurology.* 34 (7): 939-44.
23. McShane R, Areosa Sastre A, Minakaran N. Memantine for dementia. *Cochrane Database Syst Rev* 2006(2):CD003154.
24. Molinuevo JL, Hernandez B: Assessment of the information provided by the medical specialist on Alzheimer's disease and that retained by the patient caregivers. *Neurologia* 2012;27:453-471

25. NICE Submission of Evidence: Memantine. Donepezil, galantamine, rivastigmine, and memantine for the treatment of Alzheimer's Disease Submission of evidence prepared for the national institute for health and clinical excellence by lundbeck
26. Nizri, E.; Hamra-Amitay, Y.; Sicsic, C.; Lavon, I.; Brenner, T. Anti-inflammatory properties of cholinergic up-regulation: A new role for acetylcholinesterase inhibitors. *Neuropharmacology* 2006, 50, 540–547.
27. Nordberg A. Mechanisms behind the neuroprotective actions of cholinesterase inhibitors in Alzheimer disease. *Alzheimer Dis Assoc Disord.* 2006 Apr-Jun;20(2 Suppl 1):S12-8.
28. Rountree S. D., Chan W., Pavlik V. N., Darby E. J., Siddiqui S. Doody R. S. Persistent treatment with cholinesterase inhibitors and/or memantine slows clinical progression of Alzheimer disease *Alzheimers Res Ther* 2009 1:7
29. Salloway S; Mintzer J; Weiner M.F; Cummings J. L Disease-modifying therapies in Alzheimer's disease *Alzheimer and Dementia*, March 2008, Volume 4, Issue 2, Pages 65–79
30. Seltzer B. Is long-term treatment of Alzheimer's disease with cholinesterase inhibitor therapy justified? *Drugs Aging.* 2007;24:881–890.
31. Shanks M, Kivipelto M, Bullock R, et al. Cholinesterase inhibition: is there evidence for disease-modifying effects? *Curr Med Res Opin.* 2009;25:2439–2446.
32. Small G, Dubois B: A review of compliance to treatment in Alzheimer's disease: potential benefits of a transdermal patch. *Curr Med Res Opin* 2007;23:2705–2713.
33. Tangiisuran B, Wright J, Van der Cammen T, Rajkumar C. Adverse drug reactions in elderly: challenges in identification and improving preventative strategies. *Age Ageing.* 2009;38(4):358–359.
34. Tariot P.N., Farlow M.R., Grossberg G.T., Graham S.M., McDonald S., Gergel I. Memantine Treatment in Patients With Moderate to Severe Alzheimer Disease Already Receiving Donepezil A Randomized Controlled Trial. *JAMA*, January 21, 2004—Vol 291, No. 3: 317–324
35. Van der Steen JT. Dying with dementia: what we know after more than a decade of research. *J Alzheimers Dis* 2010; 22: 37–55.
36. Vidal JS, Lacombe JM, Dartigues JF, et al. Evaluation of the impact of memantine treatment initiation on psychotropics use: a study from the French national health care database. *Neuroepidemiology.* 2008;31:193–200.
37. Wilcock GK, Ballard CG, Cooper JA, Loft H. Memantine for agitation/ aggression and psychosis in moderately severe to severe Alzheimer's disease: a pooled analysis of 3 studies. *J Clin Psychiatry.* 2008;69: 341–348.
38. Wimo A, Winblad B, Stoeffler A, et al. Resource utilisation and cost analysis of memantine in patients with moderate to severe Alzheimer's disease. *Pharmacoeconomics.* 2003;21:327–340
39. Winblad B, Jones RW, Wirth Y, et al.: Memantine in moderate to severe Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomised clinical trials. *Dement Geriatr Cogn Disord* 2007; 24: 20–27.
40. Wolf-Klein G, Pekmezaris R, Chin L and Weiner J. Conceptualizing Alzheimer's disease as a terminal medical illness.—*Am J Hosp Palliat Care.* — 2007. — Vol.24. — P. 77–82.
41. Wolstenholme J, Fenn P, Gray A, Keene J, Jacoby R, Hope T: Estimating the relationship between disease progression and cost of care in dementia. — *Br J Psychiatry.* — 2002. — Vol.181. — P.36–42.
42. World Health Organization. Dementia: a public health priority. — WHO. — 2012. (www.who.int/mental_health/neurology/dementia/en/).6
43. Zanetti O, Solerte SB and Cantoni F. Life expectancy in Alzheimer's disease (AD). — *Arch Gerontol Geriatr.* — 2009. — Vol.49. — P. 237–243.

Сведения об авторах

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Бельцева Юлия Андреевна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: beltsevaju@gmail.com

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева», научный руководитель отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева». E-mail: spbinstb@bekhterev.ru

О предосудительных стереотипах и воинствующем догматизме. И о врачевании как искусстве

Дунаевский В.В.

Первый Санкт-Петербургский Государственный Медицинский Университет им. И.П. Павлова

About reprehensible stereotypes and militant dogmatism

Dunaevskiy, V. V.

The first St. Petersburg state Medical University named I. P. Pavlov

Объект исследования — духовный мир человека

Прочитав мою статью «Объяснение» и «понимание» как взаимодополняющие принципы современной экзистенциальной психиатрии («Российский психотерапевтический журнал» [1]), мой уважаемый оппонент профессор С.М. Бабин оказался не одинок в желании понять то, что он захотел понять. Были и другие интерпретаторы. Поэтому отвечаю сразу всем, преуспевшим в бытовом ярлыковедении любителям инвектив, считающим своим долгом гневно осудить побуждения и позицию автора — вместо того, чтобы принять участие в обсуждении вопросов психиатрической методологии.

Еще раз повторю для своих оппонентов основные тезисы, которые остались без внимания или были неверно истолкованы.

Речь в статье идет о т.н. душевных заболеваниях, которые не имеют доказанного субстрата и отнесение которых по этой причине к области медицины не может не вызывать сомнений.

Как и многие другие психиатры классической школы, я все же допускаю, что естественнонаучные медицинские подходы к их анализу на основе принципа «объяснения» не только возможны, но и необходимы. Тем не менее, вслед за Гиппократом, Ясперсом, Толстым и Достоевским я не считаю, что врачевание и тем более психиатрия должна быть областью исключительно медицинской науки. Хотя бы уже потому, что восприятие своей болезни (если она существует) пациентом — так же, как и ее интерпретирующим исследователем — остается субъективным. Для исследователя — вдвойне. О каком объективном чисто научном «объяснительном» подходе в таком случае может идти речь? И не вырождается ли в этом случае подобная медицинская деятельность в навешивании ярлыков и различного рода спекуляции, основанные на существующих стереотипах. Именно этого и хотелось бы избежать.

Возможна ли иная альтернатива и какие иные подходы возможны, если принцип «объяснения» не может быть использован, как этого требует научная гносеология корректно? Остается только одно — как к этому даже в области соматической

медицины призывал Гиппократ — превратить врачевание в искусство.

Этот призыв вовсе не означает отказа от необходимости естественнонаучного медицинского анализа, а скорее дополняет его, расширяя методы экзистенциальной психиатрии принципом «понимания». Только такой подход на наш взгляд соответствует канонам гуманистической медицины, поскольку делает объектом исследования еще и совершенно уникальное достояние человека — его духовный мир. При этом вполне понятно могут использоваться иные критерии оценки и противопоставления: не медицинские (норма — патология), а скорее, этические (хорошо — плохо, правильно — неправильно, во зло или во благо и т. п.).

Кто же спорит о том, что врач имеет право оставаться человеком и гражданином. Подобно инженерам человеческих душ он тоже может иметь свое мнение о поведении и поступках больных людей, исторических фигур, литературных персонажей. Но по привилегии своих знаний, а в некоторых случаях по профессиональной необходимости, он должен решать и другие вопросы.

Общеизвестно, что многие плохие поступки больных людей могут быть объяснены болезнью. При этом они способны и на хорошие. Но ведь дурные поступки совершают и здоровые. Что в таком случае их к этому побуждает? Ответ напрашивается сам собой — отношения между болезнью человека и его поведением носят нелинейный характер. Существуют, по-видимому, разные другие его определяющие инстанции и обстоятельства, нуждающиеся в изучении с позиции принципа «понимания». Спрашивается, должен ли врач-психиатр заниматься исследованием этих соотношений?

Упрек в надуманности следует адресовать скорее тем, кто готов порассуждать на эти темы в часы досуга. В моем же случае речь идет о сугубо производственной необходимости. В течение нескольких десятков лет работы в качестве судебного эксперта мне постоянно приходилось не только выступать в различных инстанциях с обоснованием своих позиций, но и принимать ответственные решения. В связи с этим желание теоретически обобщить результаты многолетней практиче-

ской работы, отказавшись от расхожих стереотипов, должно быть понятным.

Статья, вызвавшая дискуссию, вовсе не о том, можно ли навешивать Сталину ярлык тирана и кровавого деспота или нет. Как исследователя природы человека и его феноменологии, меня интересовал совсем другой вопрос: можно ли все то плохое, злое, что есть в человеке, объяснить болезнью, могут ли пилули и снадобья сделать его хорошим? Не являясь сторонником Ломброзо, я только ставлю этот вопрос и высказываю свое мнение. Почему «безусловное возражение вызывает вопрос»? И как дальше должно развиваться изучение исключительного в своей сложности и многогранности феномена человеческой личности. Как и кем? Теми, кто ставит вопросы и предлагает их обсуждение? Или теми, кому и так все ясно?

«Существительные» и «прилагательные»

Что касается гендерных отношений, в рамках полемиического выступления позволю себе некоторую метафорическую вольность. Если говорить об их самых общих принципах, избегая частностей и исключений, с которыми психиатры и психотерапевты могут столкнуться в практической работе, проблема может быть представлена следующим образом.

Есть люди «существительные» (самодостаточные и самореализованные) и «прилагательные», которые еще только ищут себя. Это касается и мужчин, и женщин. А несовершенство и глупость не имеют пола.

Бликие отношения двух существительных проблематичны. Они не «прикладываются» друг к другу за исключением тех случаев, когда имеет место загадочное чудо любви. Еще реже (как, возможно, в семье Набоковых) компромисс зрелых личностей достигается на основе рационализации отношений и обретенного таким образом взаимопонимания. Бликие отношения двух «прилагательных» встречаются чаще, но тоже мало перспективны, поскольку редко позволяют «осуществиться» каждому из участников альянса. Формула этой разновидности взаимопонимания: «Она меня за муки полюбила...» — одна из любимых тем Ф.М. Достоевского.

Наиболее прочная и гармоничная форма близких отношений — союз существительного и прилагательного. Независимо от распределения ролей, интеллектуально-психологический и бытовой протекционизм в течение длительного времени может сохранять свое симбиотическое значение. «Прилагательное» является таковым еще и по той причине, что имеет особенности развития или статуса, препятствующие самореализации, чего бы это ни касалось. Подобные субъекты либо не в полной мере понимают то, что дано им в ощущении и восприятии, либо воспринимают только то, что способны и хотят воспринимать. Иногда это можно «объяснить», но чаще — «понять».

Но и объяснение, и понимание в отношениях двух людей является только моральным оправданием. Или не является, особенно для тех, кто понять не хочет или не может. Так возникает зародыш будущего конфликта. Объективно у этой черты начинается область пограничной психиатрии.

В этом смысле подобных субъектов можно отнести к маргиналам, хотя статистически они представляют собой популяционное большинство.

Социально-исторический аспект проблемы состоит в том, что во времена «больших перемен», когда разрушаются стереотипы и системы ценностей, созданные «существительными» на предыдущем этапе развития, менталитет маргиналов постепенно начинает приобретать нормативное значение. Подобная рокировка представляет собой основное содержание любой революционной перестройки.

Обсуждаемая статья вовсе не преследует цель прокламировать «гендерные стереотипы автора». Они совершенно иные. К сведению оппонентов приведу только заключительный абзац главы из книги «По ту и эту сторону безумия», целиком посвященной этому вопросу, в которой оспаривается представление о женщине «исключительно как объекте половой любви. На самом деле ее социально-стабилизирующая и общественно-организующая общественную жизнь роль гораздо важнее. Возможно, только высокая миссия женщины-матери, женщины-воспитательницы, наставницы, хранительницы семейного очага, передающей эстафету любви и добра, как в триединстве христианской догматики, способна сохранить и поддержать мировую гармонию, защитив ее от миражей прельщения, за которыми скрываются разрушительные силы зла и безумия» (с.217).

В опубликованной статье меня как исследователя и практикующего врача интересовал анализ только одного весьма драматического варианта гендерных отношений, по поводу чего ко мне обращались десятки пациентов. Не имея возможности привести в журнальной статье истории их жизни, я использовал известные беллетристические описания, которые являются не только интраспекциями авторов, но и выразительными обобщениями. Ими и мною рассматривался только один вопрос: что происходит с чувством любви и в чем заключаются особенности той ее разновидности, при которой с течением времени одно из бывших прилагательных становится существительным и в собственных глазах, а часто и по факту?

Что касается итогового вывода, имеющего психотерапевтическое значение, он не является стереотипно однозначным. Взаимопонимание как эквивалент любви, не всегда достижимо, как об этом свидетельствует творчество и личная жизнь Л.Н. Толстого. Но все же на этот счет существует вдохновляющее мнение и опыт жизни В.В. Набокова, которые могут внушить экзистенциальный и психотерапевтический оптимизм.

Как уже было сказано, в теоретической статье представлялось целесообразным в качестве иллю-

страций сослаться на более широкие, в том числе, и литературные обобщения. Поскольку моим оппонентам они показались малоубедительными, приведу только два из многих других клинических случая, иллюстрирующие возможности паритетного использования принципов «объяснения» и «понимания».

Два примера

1. С первой пациенткой я познакомился на реабилитационном отделении «Новгородского клинического специализированного центра психиатрии», где на протяжении нескольких десятков лет работаю консультантом. Студентка МГИМО 23 лет из хорошей семьи, дочь профессионального психолога, имела анамнестически и параклинически подтвержденную органику, полученную при рождении. Дистимические и дисфорические колебания настроения в школьные годы были причиной сначала редких бытовых конфликтов, которые чаще подавлялись авторитарной бескомпромиссностью отца.

Имела хороший интеллект. Училась на хорошо и отлично. В старших классах успеваемость снизилась, стала отдаляться от семьи. Участвовавшие конфликты, желание жить «своей жизнью» и своим ее пониманием в духе «нового времени» привели ее на улицу. Стала прогуливать занятия сначала в общеобразовательной и музыкальной школах, а затем в институте, куда поступила без особого труда. Требовательные попытки ограничить ее свободу запретами, наказаниями провоцировали протестные реакции, аффективные вспышки, поведенческие эксцессы, уходы из дома. Дважды оформляла академический отпуск. «Стала другим человеком». К недоумению родителей преобразила свою внешность экзотическими татуировками, пирсингом, эпатажным макияжем, костюмом. Стала регулярно употреблять спиртное, курительные смеси, легкие наркотики, не считала предосудительным промискуитет. Сконструировала целую систему взглядов, отрицавшую традиционные ценности и мораль. Цель своей жизни видела в самоутверждении, «креативном развитии», а средством ее достижения — ничем не ограниченную свободу. В своих спорах с родителями ссылалась на образ мыслей и жизни известных телевизионных львиц света и полусвета, отстаивала свое право идти «против всех».

До поры до времени родители полагали, что имеют дело с возрастной инфантильностью, проблемами переходного периода, но после серии немотивированных аддиктивных действий — самопорезов, спонтанных суицидных попыток без понятных мотивов — решили показать ее психиатру. Неоднократно обследовалась и лечилась в престижных московских клиниках с диагнозом «Шизотипическое расстройство. Паранойяльный синдром». Терапия атипичными нейролептиками и антидепрессантами была неэффективной. Через неделю после очередной выписки без всяких внешних причин на фоне ровного настроения вы-

пила все лекарства из домашней аптечки. В течение десяти дней находилась в реанимации.

На госпитализацию в реабилитационное отделение согласилась добровольно и даже проявила заинтересованность в обследовании и лечении. Медикаментозной терапии за все время пребывания не получала. В ходе формирования эмпатического контакта и психотерапевтических сессий обнаружила готовность к сотрудничеству и самоанализу. В процессе обследования выяснилось, что ее главной жизненной проблемой являлось чувство «внутреннего дискомфорта», которое она переживала в виде постоянного напряжения, необъяснимой тревоги. Пыталась объяснить его себе конфликтными отношениями с родителями, но в последствие убедилась в том, что оно неожиданно может возникать без всяких ей понятных причин. Участвовавшие конфликты усугубляли его еще больше. По ее словам, «было жалко родителей», которых она заставляла страдать. Сообщила, что, несмотря на нарастающее отчуждение, всегда относилась к ним с «теплыми чувствами». Мучилась тем, что не могла найти с ними «общий язык» и проявить свое «подлинное отношение».

Вместе с тем эмоциональные эксцессы, протестные реакции, алкоголь, аддикции и др. поведенческие расстройства вызывали «странное» чувство облегчения. Считала себя «мазохисткой». Возникшая со временем потребность в подобных «ритуалах», по ее словам, резко обострялась на фоне спонтанно развивавшихся состояний эмоционального напряжения, связанных иногда с погодными аномалиями, усталостью, простудными заболеваниями и пр. Также спонтанно, неожиданно для нее самой возникали суицидальные мысли и намерения. Им не предшествовали ни депрессивные переживания, ни амбивалентная борьба со страхом смерти, ни размышления о возможных последствиях. По этим причинам специалистами они истолковывались в качестве шизофренической импульсивности. Однако при попытках осмыслить эти поступки пост фактум выяснилось, что некий хронически существовавший мотив все же был. «Я постоянно видела, как трудно моим родителям жить со мной и хотела избавить их от страданий». Пароксизмально насыщаясь аффектом, эта мысль освобождалась от волевого контроля и по механизму «короткого замыкания» толкала к действию.

В процессе беседы пациентка «впервые осознала», что значит лишение жизни для нее самой и «пришла в ужас». Это были не только слова, но и катарсическое переживание со всеми внешними проявлениями. Ее реплика после продолжительной паузы: «Странно, что я никогда об этом не думала». Она означала начало критического отношения в оценке своих поступков и поведения. Осознала она и другое, о чем раньше не думала тоже — ее смерть не только не избавит родителей от страданий, но и сделает их безмерными.

Педалирование аффекта и другие приемы психотерапевтической драматизации в стадии куль-

минации имели своим результатом бурную эмоциональную разрядку по типу меланхолического раптуса. По его завершению пациентка заявила, что «почувствовала себя другим человеком, который теперь знает, как надо относиться к себе, родителям, другим людям». Эффект изменения установок оказался достаточно стабильным, о чем свидетельствовала встреча с матерью, спустя несколько дней, накануне выписки.

Проведенное обследование выявило наличие органических стигм как клинически, так и по данным ЭПИ и ЭЭГ. Последующее амбулаторное лечение — наряду с рассасывающей, ноотропной, нормотимической — включало поддерживающую психотерапию, направленную на закрепление сформированных установок. Годовой катамнес свидетельствует о стабильной семейно-социальной адаптации.

Следует отметить, что использование принципа «понимания» в клинической работе играет и дифференциально диагностическую роль. Шизофреническая трема также сопровождается ощущением внутреннего напряжения, которое, как известно, кристаллизуется в первичный бред. Понятность болезненных переживаний пациента в этих случаях остается иллюзорной, а попытка их коррекции наталкивается на аутистическую отгороженность и не поддается психотерапевтическому преодолению. Иногда на положительный результат можно рассчитывать в состоянии ремиссии. Клинический анализ процессуальной динамики в этих случаях, как правило, проводится с позиций принципа «объяснения».

При этом все же следует иметь в виду, что психотерапевтическая работа носит исключительно творческий характер и по разным причинам не всегда ведет к желаемому результату. Ее неэффективность помимо недостаточной квалификации психолога или врача может быть связана с целым рядом субъективных факторов. Хронификация внутреннего конфликта, соответствующих установок и стереотипов поведения может иметь своим следствием патологическое развитие личности, внешне неотличимое от вялотекущих процессуальных форм. Особые трудности и разночтения в этой связи часто возникают в процессе судбно-психиатрической работы.

2. Второй случай вскрытия внутреннего конфликта, проливающий свет на диагностические оценки и адекватные направления психотерапевтического похода, был продемонстрирован в ходе клинической конференции на психосоматическом отделении городской больницы № 32. Социально адаптированная, профессионально успешная, занимающаяся чайными технологиями молодая женщина с нетрадиционной ориентацией поступила на отделение после того, как была отвергнута своей гомосексуальной партнершей. В клинической картине отмечалась тревожно-депрессивная симптоматика с суицидными мыслями и вторичной соматизацией.

Сквозное расстройство, переживаемое как состояние психического и физического дискомфорта,

можно было квалифицировать как невротическую деперсонализацию, нарушение аутоидентификации. Родилась 23 февраля вопреки ожиданию и желанием родителей девочкой. В детстве часто слышала по этому поводу упреки со стороны отца. Чувствовала свою «неполноценность», которую пыталась сознательно компенсировать. В школе вела себя как мальчишка, стремилась к лидерству, часто дралась. В период полового созревания стала испытывать сексуальное влечение к лицам своего пола. Пыталась бороться со своими наклонностями. Вышла замуж за молодого человека. Несмотря на все старания «перебороть себя не сумела». Через 3 года развелась. В дальнейшем половые контакты имела только с женщинами. Часто меняла партнеров. Стабильные отношения не складывались по разным причинам.

Получила хорошее образование, в том числе, и музыкальное. Играла на виолончели, занималась вокалом, закончила престижный вуз. Будучи специалисткой в области восточной культурологии, работала в фирме, занимавшейся импортом чая. Была командирована в Китай для участия в конкурсе чайных церемоний. Заняла почетное 3е место. Несмотря на все свои достижения и стабильный социальный статус, испытывала постоянное чувство неудовлетворенности. После разрыва с очередной партнершей лечилась по поводу депрессивной реакции в Клинике неврозов. Значительного улучшения не отмечала.

На психосоматическое отделение поступила по аналогичной причине с рядом жалоб соматического характера, тревожно-депрессивными расстройствами, снижением веса, суточными колебаниями настроения, суицидными мыслями. Получала антидепрессивную, транквилизирующую терапию. Спустя три недели после начала лечения внешне производила впечатление вполне компенсированной. В процессе беседы держалась свободно, была оживлена, кокетлива. О своих жизненных обстоятельствах рассказывала с истерической бравадой, улыбалась, посмеивалась. Сообщая о своих проблемах, которые содержательно представляли собой все три разновидности внутреннего конфликта, сохраняла игривую беззаботность, экспрессивную живость. Создавалось впечатление демонстративного поведения, истерической «игры в болезнь». Поддерживая взятый пациенткой тон, ей было предложено рассказать о достижениях и успехах на конкурсе в Китае. Это было сделано ею с нескрываемым удовольствием, впечатляющим красноречием, радостным блеском в глазах. Затем последовал вопрос, оказавшийся для нее совершенно неожиданным. Вопрос о том, куда же делись депрессивное отчаяние и безысходность, с которыми она шла по жизни и поступила на отделение.

Выражение ее лица изменилось мгновенно. От истерической беспечности не осталось и следа. Как будто ее подменили. Срывающимся голосом, со слезами на глазах, мученической гримасой на лице она стала рассказывать о том, как она «глубоко несчастна». Переживание внутреннего кон-

фликта между желаемым и возможным обнажилось во всем своем драматизме. Беседу на этом пришлось закончить. Однако в дальнейшем по свидетельству лечащего врача ее состояние изменилось к лучшему. Исчезла полярность аффективных колебаний, она отмечала чувство облегчения и позитивной «внутренней перемены». Прекратились жалобы на соматическое неблагополучие.

Таким образом, выяснилось, что скрытая за истерическим фасадом депрессивная переработка внутреннего конфликта, сохранила не только свою актуальность, но и эмоциональную остроту. Предпринятая психотерапевтическая акция, дополнившая клиническое исследование, позволила выявить обнаруживающие высокий суицидальный риск мишени медикаментозной терапии, мнимое исчезновение которых вряд ли можно было «объяснить» результатами лечения или сознательной диссимуляцией. С другой стороны, использование и практическое применение принципа «понимания» позволило уточнить направление дальнейшей психотерапевтической работы.

Окончательный вывод, теоретическое обоснование которого было приведено в статье, и который вопреки ожиданиям автора остался без внимания, напрашивается сам собой.

Вывод

Философски привлекательная концепция психофизического параллелизма, воздвигающая непреодолимый барьер между телесным и психическим, между душой и телом, часто сводит клинический анализ к одностороннему использованию одного из двух методологических подходов. Тем не менее, как мы пытались показать, нелинейный характер отношений этих антиномий в отличие от их понимания в духе классических постулатов евклидовой геометрии может приобретать и более сложные конфигурации. Подобная позиция делает принципы «объяснения» и «понимания» равноправно паритетными не только в области психиатрии, но и медицины в целом.

Ориентируясь на практическую необходимость адекватной диагностики и терапии заболеваний, которые на первый взгляд представляются только телесными или только душевными, понимая феномен человеческой личности во всей его многогранной сложности, следует, на наш взгляд, избегать догматических крайностей и расхожих стереотипов. Только творческий анализ и того, что можно объяснить и того, что следует понимать в природе человека, делая врачевание искусством, может обеспечить успех лечебной работы.

Литература

1. Дунаевский В.В. «Объяснение» и «понимание» как взаимодополняющие принципы современной экзистенциальной психиатрии». — Российский психотерапевтический журнал. — 2017. — №1. — С.96.

Сведения об авторах

Дунаевский Владимир Владимирович — к.м.н., психитар-нарколог высшей категории, доцент кафедры психиатрии и наркологии Первого СПбГМУ им. И.П. Павлова

**Резолюция
Всероссийского конгресса с Международным участием
«Отечественная психотерапия и психология:
становление, опыт и перспективы развития
(к 85-летию отделения неврозов и психотерапии
Национального центра психиатрии и неврологии
им. В.М. Бехтерева)»
Санкт-Петербург**

30-31 марта 2018 года в ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России прошел **Всероссийский конгресс с Международным участием «Отечественная психотерапия и психология: становление, опыт и перспективы развития (к 85-летию отделения неврозов и психотерапии Национального центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева)»**, организованный Министерством здравоохранения Российской Федерации, ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Общероссийской профессиональной психотерапевтической лигой, Восточно-европейским институтом психоанализа, Российской психотерапевтической ассоциацией.

При участии: Российской медицинской академии последипломного образования Министерства здравоохранения Российской Федерации, Национальной Саморегулируемой организации «Союз психотерапевтов и психологов», Санкт-Петербургского отделения Европейской Конфедерации Психоаналитической Психотерапии, ГБУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет имени И.И. Мечникова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Актуальная тематика конгресса определила интерес участников – приняло участие около **500** научных сотрудников, врачей и психологов: психотерапевтов, психиатров, медицинских (клинических) психологов, организаторов здравоохранения и других специалистов, занимающихся научными исследованиями в области психиатрии, психотерапии, медицинской психологии при лечении пациентов различных клинических групп и оказывающих психотерапевтическую, психиатрическую и психологическую помощь, из всех регионов России, стран ближнего и дальнего зарубежья.

Конгресс был приурочен к 85-летию отделения неврозов и психотерапии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, сотрудники которого внесли большой вклад в становление и развитие отечественной психотерапии и медицинской психологии. В рамках научных интересов отделение глубоко разрабатывало вопросы диагностики и лечения невротических расстройств, пограничных психических нарушений, психотерапии и оценки ее эффективности, соотношения психофармакотерапии и психотерапии в рамках выработки индивидуальной психотерапевтической стратегии, аспекты психодиагностики, особенности нормативно-правового и этического регулирования оказания психологической, психотерапевтической помощи.

В ходе пленарных заседаний, симпозиумов, тематических секций были обсуждены наиболее ак-

туальные вопросы комплексной диагностики пограничных психических расстройств, клинической психологии и психотерапии, организационные и юридические аспекты оказания психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи, профилактики, определены дальнейшие перспективы развития, направленные на сохранение психического здоровья населения Российской Федерации.

Материалы докладов конгресса отражали состояние, взаимодействие и тенденции развития нескольких специальностей и дисциплин — психиатрии, психотерапии, медицинской психологии и других смежных специальностей, интеграция которых необходима для обеспечения комплексного, многостороннего подхода к проблемам психологических нарушений и психических заболеваний среди самых широких слоев населения. Биопсихосоциальная концепция возникновения, развития и поддержания психической и психосоматической патологии приобретает особое значение в реформировании отечественного здравоохранения, разработки эффективных программ профилактики и лечения, внедрения более современных бригадных форм оказания помощи населению, создающих возможность персонализированного подхода, учитывающего все звенья патогенеза нарушений и индивидуальных особенностей конкретного больного.

В рамках конгресса неоднократно подчеркивалось, что психическое здоровье обеспечивает социальное единство, общественный порядок, ста-

бильность и безопасность среды обитания, повышает качество жизни и уровень психического благополучия всего населения Российской Федерации, является интегрирующим фактором медицинской, социальной и политической сфер общества.

Профилактика и сохранение психического здоровья социально активной части населения, являются приоритетом в обеспечении профессионального долголетия, сохранении трудоспособности и поддержании качества жизни людей.

Выявление и дифференциальная диагностика расстройств невротического уровня, детальное психологическое обследование пациентов с использованием новых подходов и технологий, разработка эффективных моделей оказания помощи, основанной на персонализированном подходе, определяют обоснованность консолидации усилий специалистов различных областей и формирования единых представлений в профессиональном сообществе.

На конгрессе неоднократно затрагивалась проблема организации, правового регулирования, профессионального обучения. В рамках научного мероприятия был проведен круглый стол «Законодательные инициативы в области оказания психологической помощи и психотерапии в Российской Федерации» с участием ведущих специалистов в области медицинской психологии, психотерапии, организации здравоохранения, обсуждены основные актуальные вопросы, перспективы разработки эффективной нормативно-правовой базы, состоялась полемическая дискуссия, в результате которой сформулированные основные предложения и инициативы.

Также был проведен круглый стол «Саморегулирование профессиональных общественных организаций. Практика саморегулирования», посвященный оценке роли общественных организаций и профессионального сообщества в развитии и регулировании вопросов профессиональной деятельности.

В докладах неоднократно подчеркивалось, что современные проблемы развития, разработки, интеграции новых методов в психиатрии, психотерапии и психологии требуют от специалистов продолжения исследований в данных областях и делают необходимым постоянный обмен опытом ученых и практиков в новых социально-экономических условиях и реформирования здравоохранения.

Важным вопросом рассмотрения являлось соотношение психокоррекционных, психотерапевтических методов и лекарственного лечения в терапии пациентов с точки зрения повышения эффективности лечения, сокращения его сроков и улучшения качества жизни больных и их семей. Медико-социальное значение приобретает широкое внедрение психотерапии и психологической коррекции в другие медицинские специальности, поскольку это позволяет реально реализовывать биопсихосоциальные подходы в терапии различных заболеваний и воздействовать как на психо-

логические звенья патогенеза, так и на восприятие пациентом своего состояния, повышая мотивацию к лечению, улучшая комплаенс.

В программе конгресса был организован симпозиум «Женское психическое здоровье», который посвящен актуальной теме психического здоровья женщин, что обусловлено большей распространенностью среди женщин аффективных расстройств. Это определяет необходимость гендерного подхода в изучении и профилактике как тревожно-депрессивных состояний, так и психотических расстройств. К сожалению, статистика указывает на то, что среди жертв различных форм насилия и жестокого обращения преобладают женщины, это объясняет необходимость разработки гендерно-специфичных программ психосоциальной помощи и реабилитации. Высокие стандарты, предъявляемые обществом к внешнему облику, а также пропагандируемое средствами массовой информации искаженные, не соответствующие нормам здоровья и реальности женские образы обуславливают более высокую заболеваемость расстройствами пищевого поведения и навязчивым стремлением к модификации собственного тела среди женщин, негативно влияя на поддержание психического здоровья. В симпозиуме приняли участие психиатры, психотерапевты, эндокринологи, клинические психологи.

Современным представлениям о комплексных терапевтических подходах к лечению пациентов с психическими расстройствами был посвящен симпозиум «Палитра психотерапии больных с тяжелыми психическими расстройствами: эффекты и трудности». В ходе симпозиума были рассмотрены разнообразие психотерапевтические подходы, используемые в рутинной психиатрической практике при лечении больных с тяжелыми психическими расстройствами. Представлены конкретные результаты психотерапевтических интервенций и обсужден широкий круг проблем, связанный с применением психотерапии.

Организованы и проведены около 20 секционных заседаний, включающих в себя доклады на различные актуальные темы научных знаний, практической медицины и психологии, отражающие взгляды представителей различных направлений психотерапевтической деятельности, психологических школ, представлены авторские проекты.

Конгрессом констатируется, что ранее дискуссионный вопрос о принадлежности психотерапии к медицинским или гуманитарным наукам в настоящее время является определенным и не вызывает возражений в профессиональном сообществе как в научно-методологическом аспекте, так и в нормативной трактовке. В соответствии с историческими, научными и правовыми традициями развитие российской психотерапии определяется ее медицинской моделью. Дискуссии о психотерапии, как гуманитарной специальности, не требующей базисного медицинского и психологического образования, деструктивны и не находят под-

держки среди специалистов и организаторов здравоохранения.

Особенностью конгресса явилось то, что в ходе его работы неоднократно актуализировался вопрос о необходимости создания иерархической организационно-методической структуры, которая могла бы обеспечить связь научных учреждений федерального уровня, органов управления здравоохранением, российской и региональной практической медицины, принять участие в подготовке необходимых нормативно-правовых актов, реализовать внедрение научно обоснованных организационных, методических и терапевтических разработок в систему оказания помощи пациентам с пограничными психическими расстройствами, другими психическими и психосоматическими заболеваниями.

Понимая необходимость организации и совершенствования современной психотерапевтической, психологической и психиатрической помощи и, учитывая ситуацию, сложившуюся в профессиональном сообществе, необходимо решить следующие задачи по оптимизации психотерапевтической службы и деятельности медицинских психологов в практическом здравоохранении:

1. Национальному медицинскому исследовательскому центру психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева разработать необходимые документы и принять активное участие в создании организационно-методической структуры, регулирующей основные направления развития психотерапии и медицинской психологии в стране. Основные направления деятельности этой структуры должны способствовать реализации актуальных научных исследований, разработке научно-методических подходов, консолидации усилий различных учреждений и специалистов, расширению клинической деятельности, эффективной организации обучения, разработке необходимых нормативных документов, совершенствованию психотерапевтической и медико-психологической помощи в здравоохранении.

2. Разработать предложения по совершенствованию психотерапевтической службы и представить для утверждения должность Главного специалиста-эксперта по психотерапии Минздрава России.

3. Местным органам здравоохранения реформировать имеющиеся подразделения психотерапевтической службы в соответствии с нормативно-правовыми положениями приказа Минздрава РФ от 16.09.2003 № 438 «О психотерапевтической помощи».

4. Психотерапевтическому сообществу подготовить предложения по внесению изменений в действующие нормативно-правовые документы в целях совершенствования правового регулирования и обеспечения их соответствия Российскому законодательству.

5. Разработать на основании современных научных достижений и внедрить в практическое здравоохранение эффективные формы оказания психиатрической и психотерапевтической помощи пациентам с пограничными психическими расстройствами и психосоматическими заболеваниями в условиях соматических больниц (без коек) и поликлиник.

6. Повышать качество подготовки и повышения квалификации врачей-психотерапевтов, психиатров, медицинских психологов, социальных работников, врачей других специальностей по проблемам психиатрии, психотерапии и медицинской психологии в рамках учебных программ последиplomного образования, непрерывного медицинского образования.

7. Внести предложение в Министерство здравоохранения о создании на базе ФБГУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России комиссии, действующей на постоянной основе и включающей в себя ведущих авторитетных специалистов в области психического здоровья, для анализа и мониторинга ситуации с оказанием психиатрической и психотерапевтической помощи в Российской Федерации.

Н.Г. Незнанов,

директор ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева»

Минздрава России,

Президент Российского общества психиатров,

главный внештатный специалист-эксперт

по психиатрии Росздравнадзора,

президент Всемирной ассоциации

динамической психиатрии,

заслуженный деятель науки РФ, профессор

«85 лет отделению неврозов: Болезнь и здоровье, надежда и сопереживание»

В национальном медицинском исследовательском центре психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева ко Всероссийскому конгрессу с Международным участием «Отечественная психотерапия и психология: становление, опыт и перспективы развития (к 85-летию отделения неврозов и психотерапии)» была издана монография: «85 лет отделению неврозов: болезнь и здоровье, надежда и сопереживание» под общей редакцией Н.Г. Незнанова (авторы-составители: А.В. Васильева и Т.А. Караваева).

В сборник вошли уникальные материалы, лучшие научные труды, которые создавались в стенах отделения неврозов и психотерапии Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева. В течение последних 85 лет коллектив отделения глубоко изучал вопросы патогенеза, диагностики, клиники и терапии невротических расстройств. Большое внимание было уделено разработке и оценке эффективности психотерапии, внедрению ее в комплексные модели лечения. Предложенный сотрудниками метод личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии с успехом применяется в России и продолжает свое развитие на современном этапе.

Публикации, представленные в сборнике, носят не только исторический характер, они актуальные и сегодня и дают возможность составить более полное и целостное представление о невротических расстройствах, их клинических проявлениях, психологических механизмах, лежащих в основе формирования нарушений, принципах и содержании психотерапии.

Издание адресовано врачам-психотерапевтам, психиатрам, наркологам, врачам общей практи-



ке, медицинским и практическим психологам, организаторам здравоохранения и всем специалистам, интересующимся данной проблематикой.

85 лет отделению неврозов: болезнь и здоровье, надежда и сопереживание / Под общ. ред. Н.Г. Незнанова; авт.-сост.: А.В. Васильева, Т.А. Караваева. — СПб.: — ООО Издательский Дом «Алеф-Пресс». — 2018. — 437с.

Четвертая Международная Школа «Инновации в клинической неврологии»

19-22 апреля 2018 года в Судак (Крым) состоялась Четвертая Международная русскоязычная Школа по лицензированной сертификационной программе постдипломного образования: «**Инновации в клинической неврологии**».

В рамках Школы был организован симпозиум «Роль нейротрофических факторов в мобилизации восстановительных процессов после ОНМК». Докладчики обобщили свой опыт реабилитации пациентов на ранних и последующих этапах после ОНМК. Во вступительном слове



Александр Анисимович Скоромец обратил внимание слушателей, что история успешной реабилитации — это и история применения Глиатилина, который уже 25 лет используется на всех этапах

реабилитации после инсульта и других повреждений головного мозга. «Юбилей Глиатилина» отмечен важным событием — новые лекарственные формы: Глиатилин, раствор для приёма внутрь и Глиатилин, ампулы 3 мл для внутривенного и внутримышечного введения, уже в России, и могут быть назначены пациентам.

Доклад профессора И.А. Вознюка «Нейромедиаторный баланс при остром церебральном повреждении» начался с описания изменений головного мозга при острой церебральной ишемии. Выделяются две области — ядро инфаркта и область «ишемической полутени». Важно то, что если не проводить терапию, зона «ишемической полутени» в ближайшее время может стать «зоной некроза».



Любое тяжёлое состояние человеческого организма сопровождается сдвигом баланса ацетилхолинергической и адренергической систем, следствием которого являются разрушительные адренергические реакции. Естественной защитой в такой ситуации служит трофогенное (саногенетическое) влияние активизированных холинергических систем.

Ацетилхолин (Ацх) широко представлен в различных отделах нервной системы, обеспечивает двигательные и когнитивные функции.

В условиях «катастрофы» при низкой доступности холина и/или повышенной потребности в ацетилхолине фосфолипиды нервных клеток становятся источником холина, что в ещё большей степени усугубляет разрушение мембран.

Использование экзогенного холина не изменяет концентрацию ацетилхолина в нервных клетках в физиологических условиях, но увеличивает синтез ацетилхолина в условиях высокой потребности в нем со стороны нервных клеток.

Для ранней реабилитации пациентов уже 25 лет используется Глиатилин, раствор для внутривенного и внутримышечного введения.

Глиатилин является донором Ацх — восстанавливает связи между нейронами — останавливает глутаматный каскад. Устраняя дефицит холина, глиатилин уменьшает объём инфарктной зоны. Глиатилин обладает пробуждающим эффектом — повышает уровень сознания при сопоре и коме. Глиатилин также является донором фосфатидилхолина — защищает мембраны клеток, уменьшает отёк и тем самым также уменьшает объём инфарктной зоны.

В российском многоцентровом исследовании ГЛИА было показано (с помощью измерения методом МР-спектроскопии уровня лактата в тканях головного мозга — маркера актуальной гипоксии), что степень ишемии тканей мозга в группе пациентов, принимавших Глиатилин, значимо снижалась к 5-м суткам. Особенно важный результат был получен при морфометрии области

ишемического поражения — анализ карт МРТ (T1, T2, DWI) позволил констатировать значительное уменьшение области зоны инфаркта в аффецированном бассейне к 30-м суткам острого заболевания в группе пациентов, защищенных инфузионной терапией с применением Глиатилина.

В совокупности, в этом мультицентровом исследовании, была наглядно продемонстрирована нейропротекторная роль Глиатилина.

В докладе проф. С.Н. Янишевского «Клинические цели для нейропластичности при сосудистой патологии головного мозга» автором было отмечено, что у пациентов, перенесших острый инсульт, среди причин ранней инвалидизации ли-



дируют двигательные и координаторные расстройства, а у больных с хроническим нарушением мозгового кровообращения на первый план выступает снижение интеллектуально-мнестического потенциала.

И для тех, и для других пациентов крайне важно провести эффективную реабилитацию. В основе реабилитации — нейропластичность. Нейропластичность — способность нервной системы изменять свою структуру и функцию на протя-

Только Глиатилин переносит 40,5% метаболически защищенного холина через гематоэнцефалический барьер



жении всей жизни. Утверждение, что, «нервные клетки не восстанавливаются» было опровергнуто ещё в конце XIX века. Нейрогенез существует! Но только в середине XX века работы по нейрогенезу J. Altman были с благосклонностью приняты научной общественностью.

Для стимуляции нейропластических процессов следует стабилизировать нейротрансмиссию, то есть восстановить баланс нейромедиаторов, который нарушается при гипоксии.

Основную роль в защите и восстановлении клеток головного мозга и их функции играет Холино — реактивная система (ХРС), медиатором которой является ацетилхолин (Ацх). Дефицит Ацх характерен для повреждений головного мозга любого генеза. Это происходит не только по причине гипоксии, избыточного метаболизма и повышенной потребности в Ацх, но и по причине некоторых назначенных пациенту лекарств (например, карбамазепина).

Глиатилин является оригинальным эффективным донором Ацх, препарат соответствует всем критериям «идеального метаболического нейропротектора» — эффективно проникает через ГЭБ (на 40,5% благодаря уникальной фосфатной форме); быстро включается в синтез необходимых соединений (максимум концентрации в крови достигается через 20 минут после введения) — метаболизирует до холина, из которого за 1 биохимическую реакцию образуется Ацх, и фосфатидилхолина — необходимого компонента клеточных мембран; действует на пресинаптическом уровне, что более выгодно для восстановления нейрональной передачи; не имеет периферических нежелательных явлений.

Помимо этого, холин способствует синтезу сурфактанта, то есть снижается риск респираторного дистресс-синдрома, а значит, и вероятность пневмонии у пациента.

Данные многоцентровых исследований, как российских, так и международных, доказали, что Глиатилин способствует решению всех задач, которые стоят перед врачом на пути эффективной реабилитации пациентов.

Тем более интересно появление в России новых лекарственных форм Глиатилина — в частности, раствора для приёма внутрь, который удобен для тех пациентов, которые не могут принимать капсулы по тем или иным причинам.

Как всегда, огромный интерес вызвал доклад **Профессора Василия Владимировича Афанасьева «Подводные камни нейроцитопротекции»**

Докладчик рассказал о рецепторной теории применения препаратов, о разумных комбинациях нейроцитопротекторов для эффективной реабилитации пациента после нарушений мозгового кровообращения, привёл клинические примеры.

Профессор дал определение препаратам нейропротекторам — это нейротропные, центрального действия препараты с метаболическим компонентом действия, способные снижать интенсивность патохимических реакций гипоксии.



В частности, докладчик обратил внимание слушателей, что для терапии пациентов с ОНМК, хронической ишемией мозга, сердечной недостаточностью и другими тяжёлыми состояниями очень важно усиливать холинергические процессы, поскольку ацетилхолин является не только антагонистом глутамата, избыточная активация которого при повреждениях мозга усугубляет тяжесть состояния пациента, но и участником промежуточного обмена веществ, обеспечивающего энергетические синтезы.

Профессор отметил, что Глиатилин не имеет равных в устранении холинергической недостаточности при инсульте, поскольку действует пресинаптически, и его применение создаёт возможность манёвра — разработке эффективных комбинаций с препаратами других фармакологических групп. Такой фармакологический профиль Глиатилина делает его одним из лучших препаратов для нейрореабилитации, особенно у коморбидных пациентов.

Помимо Симпозиума, посвящённого проблемам нейропротекции, на школе прозвучали интересные доклады на тему постинсультной депрессии (проф. В.А. Михайлов) и реабилитации пациентов с хронической болью (проф. Е.В. Мельникова).

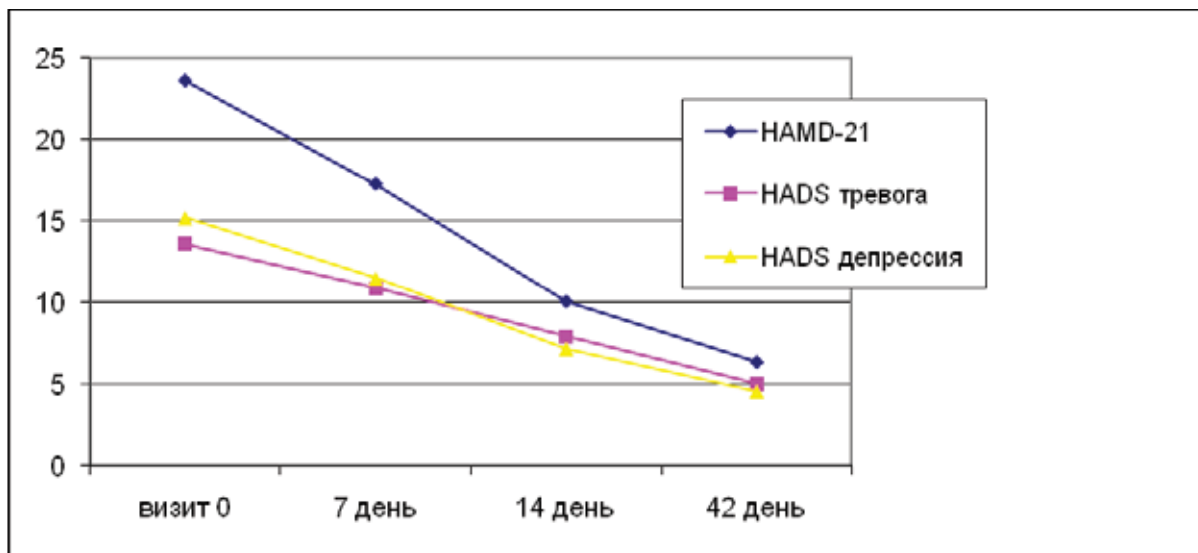
Проф. Михайлов Владимир Алексеевич «Постинсультная депрессия. Патогенез и лечение»

В лечении и реабилитации пациентов, перенесших инсульт, основное внимание традиционно уделяется коррекции очагового неврологиче-



Редукция симптомов тревоги и депрессии к 42 дню терапии Триттико*

Различия между значениями в фоне и на 7 день, а также на 7 и 14 день, 14 и 42 день лечения достоверны ($p < 0,001$).



*В.А. Михайлов с соавт. «Клинические и нейрофизиологические характеристики нарушений сна у больных с тревожными расстройствами и способы их коррекции». 2013

ского дефицита, прежде всего восстановлению двигательных функций и речи.

В Москве на Конгрессе по инсульту в ноябре 2017 года широко обсуждалась проблема психических расстройств при инсульте, ведущее место среди которых принадлежит постинсультной депрессии.

Смертность пациентов, страдающих постинсультной депрессией вполнину выше. Риск смерти при сочетании инсульта и депрессии выше в 2,6 раза. Лечение депрессии способно предотвратить 11% инсультов. (по данным Е.И. Гусева и А.Н. Боголеповой) Максимальная частота депрессий — до 70% в сроки 3-6 месяцев после инсульта.

Факторы риска постинсультной депрессии:

В анамнезе психическое расстройство, женский пол, возраст до 70 лет, тяжесть инсульта, выраженность вызванной инсультом инвалидизации.

В опубликованном в 2017 году метаанализе 10 антидепрессантов и плацебо на материале 707 пациентов 12 клинических исследований, проведенных в различных странах мира, показано, что одними из наиболее эффективными антидепрессантами (из числа применяемых в России) при лечении постинсультной депрессии являются пароксетин, сертралин, тразодон, наименее эффективным — флуоксетин.

Диссомния при инсультах возникает в 45-75% случаев. Изменение структуры сна при инсульте имеет важное прогностическое значение и связано с показателями выживаемости. Так, если структу-

ра сна сохранена, выживаемость пациентов 89%, если отсутствует стадия быстрого сна, то выживаемость — 50%. Восстановление структуры ночного сна на фоне терапии сочетается с повышением выживаемости пациентов до 100%, даже при отсутствии динамики неврологических проявлений.

Это было показано в исследованиях препарата Триттико, проведенных в НМИЦ ПН имени В.М. Бехтерева при участии коллег-сомнологов из Москвы. **Триттико не только эффективно купировало тревожно-депрессивную симптоматику, но и полностью восстанавливал структуру ночного сна с первой недели терапии.** К окончанию периода наблюдения произошёл полный регресс инсомнии. Триттико применялся в средней суточной дозе от 150 до 300 мг.

По данным А.А. Скоромца и В.В. Ковальчука, Триттико показал наивысший коэффициент эффективности среди антидепрессантов и анксиолитиков, применяемых для пациентов, перенесших инсульт. У пациентов, применявших Триттико не только купировались психо-эмоциональные расстройства, но и улучшился неврологический статус и повысилась мотивация к терапии.

Триттико, в отличие от трициклических антидепрессантов, способствует сохранению когнитивных функций.

Всё вышесказанное: эффективное купирование тревожно-депрессивных расстройств, восстановление структуры ночного сна имеет (прямое положительное влияние на выживаемость пациентов), сохранение когнитивного статуса, — дела-

ет Триттико препаратом выбора при терапии постинсультной депрессии.

Профессор Елена Валентиновна Мельникова «Современные аспекты терапии болевого синдрома: рекомендации экспертов»

Е.В. Мельникова выделила основные Принципы реабилитации при хроническом болевом синдроме.

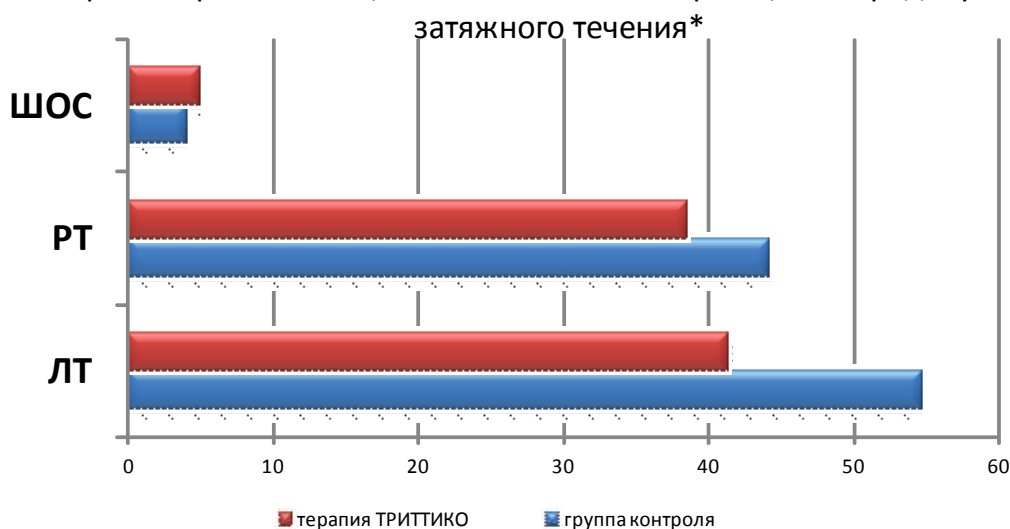
- Биопсихосоциальная модель инвалидности и пациента,
- Пациент-центрированный принцип (понимание интересов и приоритетов пациента),
- Проблемно-ориентированный (использование реабилитационного диагноза),
- Мультидисциплинарный принцип.



ТРАЗОДОН ЭФФЕКТИВЕН В ТЕРАПИИ ТРЕВОЖНО-ДЕПРЕССИВНЫХ СОСТОЯНИЙ НА ФОНЕ ХРОНИЧЕСКОЙ БОЛИ.

Нормализация показателей к 21 дню

Терапия Триттико пациентов с пояснично-крестцовым радикулитом

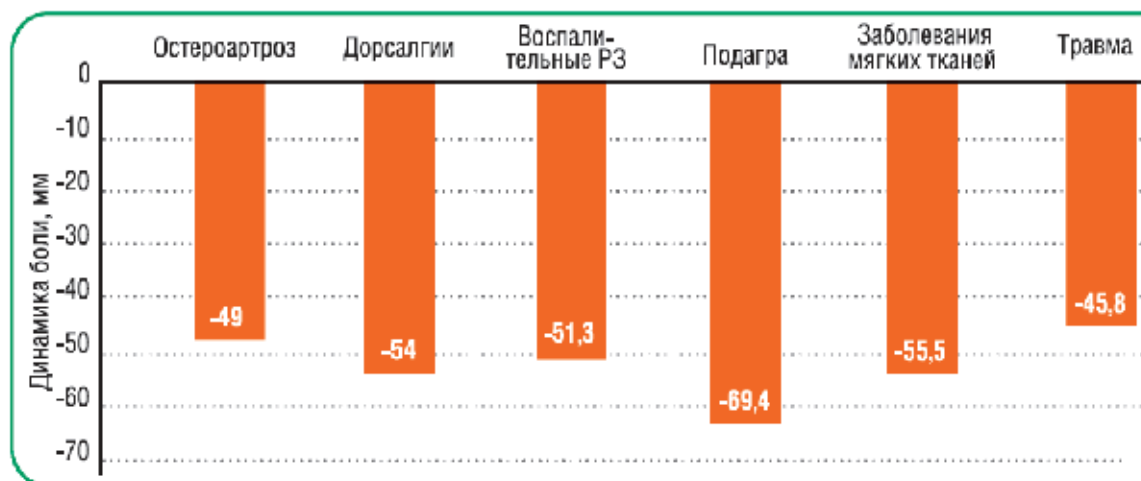


ШОС – шкала оценки состояния
РТ – реактивная тревожность
ЛТ – личностная тревожность

- ✓ На фоне терапии Триттико сроки госпитализации достоверно уменьшились в среднем на 2 дня
- ✓ В группе Триттико, в отличие от контрольной, снизились показатели симпатикотонии, что повысило эффективность реабилитации

* Коваленко А.П., 2008

Эффективность Артрозилен в исследовании КУЛОН у 4609 пациентов с различными острыми и хроническими заболеваниями



- У большинства пациентов не было эффекта от других НПВП
- Пациенты оценивают эффект 2х недель терапии Артрозиленом как хороший и очень хороший

Каратеев А.Е. Факторы, влияющие на эффективность обезболивающей терапии. Эффективная фармакотерапия Неврология и психиатрия, 48/2013 № 5, 32-39

Профессор рассказала о создании мультидисциплинарных бригад специалистов по реабилитации пациентов с хронической болью, о целях и задачах таких образований.

Далее докладчик описала принципы терапии пациентов, начиная с рекомендаций по изменению образа жизни и продолжая немедикаментозными и медикаментозными методами.

Были указаны маркеры назначения антидепрессантов при хронических болях:

«Наличие хронической боли любого происхождения и любой локализации (головная боль, боль в спине, фибромиалгия...) и/или нейропатической боли (диабетическая полинейропатия, тригеминальная невралгия, централь-

ная боль...) даже без верификации депрессии. (Verdu et al., Drugs 2008; 68 (18); 2611-2632)

Были представлены данные об эффективности терапии Триттико у пациентов с хроническим болевым синдромом- нормализация показателей по шкалам тревоги и депрессии и повышении мотивации пациентов к реабилитационным мероприятиям.

Профессор подробно рассказала о современных рекомендациях по назначению НПВП пациентам с хронической болью. На примере Артрозилен была продемонстрирована эффективность различных лекарственных форм препарата (инъекционных, местных, в виде капсул) у пациентов с остеоартрозом, ревматоидным артритом на разных стадиях заболеваний.

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)

Акатинол.

Если дальше
не вяжется.

Проверено временем

Акатинол – эффективный и безопасный препарат для лечения деменции.
Производится в Германии.

Доказано исследованиями

Акатинол улучшает состояние пациента при:

- когнитивных нарушениях
- снижении повседневной активности
- поведенческих расстройствах
- проблемах общения

Безопасен при длительном применении.



ООО «Мерц Фарма»: 123317, Москва,
Пресненская наб., 10,
блок С «Башня на набережной».
Тел.: (495) 653 8 555
Факс: (495) 653 8 554
www.merz.ru; www.memini.ru



Акатинол Мемантин. Регистрационный номер: П N014961/01, ЛП-000652, ЛП-001433. Показания к применению: Деменция альцгеймеровского типа, сосудистая деменция, смешанная деменция всех степеней тяжести. Противопоказания: Индивидуальная повышенная чувствительность к препарату, выраженные нарушения функции почек, беременность, грудное вскармливание, дети до 18 лет (в связи с недостаточностью данных). Способ применения и дозы: Назначают в течение 1-й недели терапии в дозе 5 мг/сут, в течение 2-й недели – в дозе 10 мг/сут. В течение 3-й недели – в дозе 15 мг/сут, начиная с 4-й недели – 20 мг/сут. Побочное действие: Часто встречаются: головная боль, сонливость, одышка, запор, головокружение. Форма выпуска: Таблетки 10 мг, № 30, 90. Набор таблеток 5 мг, 10 мг, 15 мг, 20 мг № 28. Таблетки 20 мг, № 28, 56, 98. Производитель: «Мерц Фарма ГмбХ и Ко. КГаА», D-60318, Германия, Франкфурт-на-Майне.*

*Полная информация о препарате – в инструкции по медицинскому применению. Для специалистов здравоохранения. Реклама

РЕКЛАМА

Стабильная эффективность при благоприятном профиле безопасности¹



РЕКЛАМА

КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗЕЛДОКС®

Международное (непатентованное) название (МНН): Зипрасидон. **Лекарственная форма:** капсулы. **Форма выпуска:** Капсулы 20, 40, 60, 80 мг. **Фармакотерапевтическая группа:** антипсихотическое средство (нейролептик). **Код АТХ** N05AE04. **Фармакологические свойства:** Зипрасидон обладает высоким средством к дофаминергическим рецепторам 2 типа (D2) и значительно более выраженным воздействием на серотониновые рецепторы 2A типа (5-HT_{2A}). Терапевтическая активность препарата, по-видимому, частично обусловлена блокадой обоих типов рецепторов. Зипрасидон является также мощным антагонистом серотониновых 5-HT_{2C}, 5-HT_{1D} и мощным агонистом 5-HT_{1A} рецепторов; средство препарата к этим рецепторам сопоставимо со средством к D2 рецепторам или превышает его. Зипрасидон умеренно угнетает обратный нейрональный захват серотонина и норадреналина. Отмечено также умеренное средство к H₁-гистаминовым и α1-адренорецепторам. Зипрасидон практически не взаимодействует с мускариновыми M1-рецепторами. Биодоступность зипрасидона составляет 60% и повышается до 100% при приеме с пищей. Фармакокинетика зипрасидона линейная при приеме совместно с пищей в диапазоне доз от 40 до 80 мг 2 раза в сутки. Период полувыведения составляет 6,6 ч. Равновесное состояние достигается в течение 1-3 дня. **Показания к применению:** Зелдокс® применяется для лечения шизофрении у взрослых. Зелдокс® применяется для лечения маниакальных и смешанных эпизодов умеренной степени тяжести, вызванных биполярным расстройством (клинические исследования по изучению эффективности применения зипрасидона для профилактики эпизодов биполярного расстройства не проводились). **Противопоказания:** повышенная чувствительность к зипрасидону или любому неактивному компоненту препарата; удлинение интервала QT в анамнезе, включая врожденный синдром удлиненного интервала QT; недавно перенесенный острый инфаркт миокарда; сердечная недостаточность в стадии декомпенсации; аритмии, требующие приема противоритмических средств IA и III класса; беременность, период грудного вскармливания; непереносимость лактозы, недостаточность лактазы, глюкозо-галактозная мальабсорбция; совместный прием лекарственных средств, удлиняющих интервал QT, в частности антиаритмических средств классов IA и III, мышьяковистого ангидрида, галофантрина, левометадилла ацетата, мезоридазина, тiorидазина, пимозиды, спарфлоксацина, гатифлоксацина, моксифлоксацина, доласетрона, мефлохина,

сертиндола или цизаприда. Эффективность и безопасность зипрасидона у пациентов в возрасте до 18 лет не изучалась. **С осторожностью:** у пациентов с тяжелой печеночной недостаточностью, судорогами в анамнезе, сахарным диабетом, брадикардией, электролитным дисбалансом, при одновременном применении с другими препаратами, удлиняющими интервал QT, у пациентов с повышенным риском аспирационной пневмонии и инсульта. С особой осторожностью у пациентов, страдающих известной сердечно-сосудистой патологией (с наличием в анамнезе инфаркта миокарда или ишемической болезни сердца, сердечной недостаточности или нарушений проводимости), цереброваскулярной патологией или другими состояниями, предрасполагающими к гипотензии (дегидратацией, гиповолемией, при приеме других гипотензивных средств). **Способ применения и дозы:** Зипрасидон принимают внутрь во время еды. При лечении острой шизофрении и биполярного расстройства рекомендуемая стартовая доза составляет 40 мг 2 раза в сутки во время приема пищи. В последующем дозу увеличивают с учетом клинического состояния. Максимальная суточная доза 160 мг (80 мг 2 раза в сутки). При необходимости суточная доза может быть повышена до максимальной в течение 3 дней. Недопустимо превышать максимальную дозу, так как переносимость доз более 160 мг в сутки не была продемонстрирована, а применение зипрасидона связано с дозозависимым удлинением интервала QT. В качестве поддерживающей терапии шизофрении следует назначать минимальную эффективную дозу; в большинстве случаев достаточно приема 20 мг препарата 2 раза в сутки. **Побочное действие:** Очень часто: сонливость, бессонница, головная боль. Часто: беспокойство, дистония, акатизия, экстрапиримидные расстройства, поздняя дискинезия, дискинезия, повышенный мышечный тонус, паркинсонизм (включая феномен зубчатого колеса, брадикинезия, гипокинезия), тремор, головокружение, седативный эффект, тахикардия, нарушения зрения, нечеткость зрения, тошнота, рвота, запор, диспепсия, сухость слизистой оболочки полости рта, усиление саливации, сыпь, костно-мышечная ригидность, сексуальная дисфункция у мужчин, частые эрекции, астения, утомляемость, увеличение или уменьшение массы тела.

Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗЕЛДОКС № П N015391/01-240117.

Список литературы:

1. Ю.В. Быков, Р.А. Беккер, Т.С. Сюняков. Зипрасидон: баланс между эффектами, эффективностью и переносимостью. Психиатрия и психофармакотерапия им. П.Б. Ганнушкина. 2016; 04: 52-62.
2. Инструкция по применению лекарственного препарата для медицинского применения ЗЕЛДОКС № П N015391/01-240117.



ООО «Пфайзер»
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)
Тел.: +7 (495) 287 50 00. Факс: +7 (495) 287 53 00. www.pfizerprofi.ru