

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал

Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.Е. Чернышова

Главный редактор

Т.П. Ключник, профессор, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Зам. гл. редактора

Н.М. Михайлова, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Отв. секретарь

Л.И. Абрамова, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Редакционная коллегия

Н.А. Бохан, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «НИИ психического здоровья» СО РАН (Томск, Россия)
О.С. Брусов, к. б. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.И. Гаврилова, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
С.Н. Ениколопов, к. п. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
О.С. Зайцев, д. м. н., НИИ нейрохирургии имени академика Н.Н. Бурденко РАН (Москва, Россия)
М.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБУ «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «ФМИЦПН» МЗ РФ (Москва, Россия)
Д.И. Кича, проф., д. м. н., медицинский институт РУДН (Москва, Россия)
Г.И. Копейко, к. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Г.П. Костюк, проф., д. м. н., «Психиатрическая клиническая больница № 1 имени Н.А. Алексеева Департамента здравоохранения города Москвы» (Москва, Россия)
Л.С. Круглов, проф., д. м. н., Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербургский государственный университет (Санкт-Петербург, Россия)
Н.А. Мазаева, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., ФГБУ «ФМИЦПН им. В.П. Сербского» Минздрава России (Москва, Россия)
Е.В. Малинина, проф., д. м. н., Южно-Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Челябинск, Россия)
М.А. Морозова, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н., «Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)
Г.П. Пантелеева, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
М.А. Самушия, проф., д. м. н., «Центральная государственная медицинская академия» (Москва, Россия)
А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ (Екатеринбург, Россия)
Н.В. Симашкова, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
А.Б. Смуглевич, академик РАН, проф., д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
Т.А. Солохина, д. м. н., «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)
В.К. Шамрей, проф., д. м. н., Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова (Санкт-Петербург, Россия)
К.К. Яхин, проф., д. м. н., Казанский государственный медицинский университет (Казань, Респ. Татарстан, Россия)
Иностранные члены редакционной коллегии
Н.А. Алиев, проф., д. м. н., Азербайджанский медицинский университет (Баку, Азербайджан)
Н.Н. Бугрос, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)
П.Дж. Верхаген, д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)
А.Ю. Климова, проф., к. б. н., Университет штата Делавэр (Делавэр, США)
В. Мачюлис, д. м. н., Республиканская вильнюсская психиатрическая больница (Вильнюс, Литва)
О.А. Скугаревский, проф., д. м. н., Белорусский государственный медицинский университет (Минск, Беларусь)
А.А. Шюркоте, к. м. н., Вильнюсский университет (Вильнюс, Литва)

Editor-in-Chief

T.P. Klyushnik, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: ncpz@ncpz.ru

Deputy Editor-in-Chief

N.M. Mikhaylova, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: mikhaylovanm@yandex.ru

Executive Secretary

L.I. Abramova, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E-mail: L_Abramova@rambler.ru

Editorial Board

N.A. Bokhan, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Scientific Research Institute of Mental Health" (Tomsk, Russia)
O.S. Brusov, Cand. of Sci. (Biol.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.I. Gavrilova, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
S.N. Enikolopov, Cand. of Sci. (Psychol.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
O.S. Zaitsev, Dr. of Sci. (Med.), "National Medical Research Center for Neurosurgery named after Academician N.N. Burdenko" (Moscow, Russia)
M.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, Russia)
A.F. Iznaik, Prof., Dr. of Sci. (Biol.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.V. Kalinin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Moscow Scientific Research Institute of Psychiatry (Moscow, Russia)
D.I. Kicha, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Medical Institute of Peoples' Friendship University of Russia (Moscow, Russia)
G.I. Kopeyko, Cand. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
G.P. Kostyuk, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "N.A. Alekseev Mental Clinical Hospital № 1 of Department of Health Protection of Moscow" (Moscow, Russia)
L.S. Kруглов, Prof., Dr. of Sci. (Med.), National Medical Research Center of Psychiatry and Neurology named V.M. Bekhterev, St. Petersburg State University (St. Petersburg, Russia)
N.A. Masayeva, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
E.V. Makushkin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "V.P. Serbskiy Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology" (Moscow, Russia)
E.V. Malinina, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "South-Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Chelyabinsk, Russia)
M.A. Morozova, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
N.G. Neznanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Bekhterev St. Petersburg Psychoneurological Research Institute" (St. Petersburg, Russia)
G.P. Panteleyeva, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
M.A. Samushiya, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Central State Medical Academy" (Moscow, Russia)
A.P. Sidenkova, Dr. of Sci. (Med.), "Ural State Medical University" of the Ministry of Healthcare of the RF (Ekaterinburg, Russia)
N.V. Simashkova, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
A.B. Smulevich, Academician of RAS, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
T.A. Solokhina, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)
V.K. Shamrey, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kirov Army Medical Academy (St. Petersburg, Russia)
K.K. Yakhin, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Kazan' State Medical University, Chairman of Tatarstan Republic Society of Psychiatrists (Tatarstan Rep., Russia)
Foreign Members of Editorial Board
N.A. Aliyev, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Azerbaijan Medical University (Baku, Azerbaijan)
N.N. Boutros, Prof., Wayne State University (Detroit, USA)
P.J. Verhagen, Dr. of Sci. (Med.), GGz Centraal Mental Institution (Harderwijk, The Netherlands)
A.Yu. Klintsova, Prof., Cand. of Sci. (Biol.), Delaware State University (Delaware, USA)
V. Matchulis, Dr. of Sci. (Med.), Republican Vilnius Mental Hospital, Vilnius University (Vilnius, Lithuania)
O.A. Skugarevsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Byelorussian State Medical University (Minsk, Byelorussia)
A.A. Shurkute, Cand. of Sci. (Med.), Vilnius University (Vilnius, Lithuania)

Founders:

**FSBSI "Mental Health Research Centre"
"Medical Informational Agency"**

The journal is registered by Federal Service for Supervision in the Sphere of Telecom, Information Technologies and Mass Communications
Certificate of registration: PI № ФС77-50953 27.08.12.

The journal was founded in 2003 on the initiative of Academician of RAS A.S. Tiganov
Issued 4 times a year.
The articles are reviewed.

The journal is included in the international citation database Scopus.

The journal is included in the List of periodic scientific and technical publications of the Russian Federation, recommended for candidate, doctoral thesis publications of State Commission for Academic Degrees and Titles at the Ministry of Education and Science of the Russian Federation.

Publisher

"Medical Informational Agency"

Science editor

Alexey S. Petrov

Executive editor

Olga L. Demidova

Director of development

Elena A. Cheresheva

Project head manager

Svetlana V. Parkhomenko

Address of Publisher House:

108811, Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway,
21st km, 3, bld. 1
Phone: (499) 245-45-55
Website: www.medagency.ru
E-mail: medjournal@mail.ru

Address of Editorial Department:

115522, Moscow, Kashirskoye sh, 34
Phone: (495) 109-03-97
E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Site of the journal: <http://www.journalpsychiatry.com>

You can buy the journal:

- at the Publishing House at:
Moscow, Mosrentgen, Kievskoye highway, 21st km, 3, bld. 1;
- either by making an application by e-mail:
miapubl@mail.ru or by phone: (499) 245-45-55.

Subscription for the 2nd half of 2020

The subscription index in the united catalog «Press of Russia» is 91790.

The journal is in the Russian Science Citation Index (www.elibrary.ru).

You can order the electronic version of the journal's archive on the website of the Scientific Electronic Library — www.e-library.ru.

The journal is member of CrossRef.

Reproduction of materials is allowed only with the written permission of the publisher.

The point of view of Editorial board may not coincide with opinion of articles' authors.

Advertisers carry responsibility for the content of their advertisements.

Учредители:

**ФГБНУ «Научный центр психического здоровья»
ООО «Издательство «Медицинское
информационное агентство»**

Журнал зарегистрирован в Федеральной службе по надзору в сфере связи, информационных технологий и массовых коммуникаций.
Свидетельство о регистрации СМИ: ПИ № ФС77-50953 от 27.08.12.

Журнал основан в 2003 г. по инициативе академика РАН А.С. Тиганова.

Выходит 4 раза в год.

Все статьи рецензируются.

Журнал включен в международную базу цитирования Scopus.

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

Издатель

ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Руководитель проектов

Пархоменко Светлана Владимировна

Адрес издательства:

108811, г. Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1

Телефон: (499)245-45-55

Сайт: www.medagency.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

Адрес редакции:

115522, Москва, Каширское шоссе, д. 34

Телефон: (495)109-03-97

E-mail: L_Abramova@rambler.ru; mikhaylovanm@yandex.ru

Сайт журнала: <http://www.journalpsychiatry.com>

Приобрести журнал вы можете:

- в издательстве по адресу:
Москва, п. Мосрентген, Киевское ш., 21-й км, д. 3, стр. 1;
- либо сделав заявку по e-mail: miapubl@mail.ru или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка на 2-е полугодие 2020 г.

Подписной индекс в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.e-library.ru).

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

Журнал участвует в проекте CrossRef.

Воспроизведение материалов, содержащихся в настоящем издании, допускается только с письменного разрешения редакции.

Мнение редакции журнала может не совпадать с точкой зрения авторов.

Ответственность за содержание рекламы несут рекламодатели.

Подписано в печать 05.08.2020

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

contents



Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

Risk Factors for the Increase in Frequency and Earlier Manifestation of Depression in Adolescent Population of Today Mazaeva N.A., Kravchenko N.E.	6
EEG Asymmetries in Depressive Female Adolescents with Different Kinds of Auto-Aggressive Behavior Iznak E.V., Damyanovich E.V., Levchenko N.S., Oleichik I.V., Iznak A.F.	14
Glutamate Level's in Blood Serum of Patients with Schizophrenic Spectrum and Bipolar Affective Disorder Seregin A.A., Smirnova L.P., Dmitrieva E.M., Vasil'eva S.N., Semke A.V., Ivanova S.A.	22
Who Submits a Request to the Psychiatrist for a Gender Change: Results of a 30-Year Study Dyachenko A.V., Bukhanovskaya O.A., Soldatkin V.A., Perekhov A.Y.	32
Cognitive Changes in Comorbidity Alcohol Dependence and Affective Disorders Galkin S.A., Peshkovskaya A.G., Kisel N.I., Vasilieva S.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A.	42
Out-Patient Cases of Mental Disorders in COVID-19 Oskolkova S.N.	49
Praecox-Gefühl in Classical and Modern Researches Gornushenkov I.D., Pluzhnikov I.V.	58

Scientific Reviews

The Historical Aspect of Depressive Delusions Phenomenon Studies Yumatova P.E.	65
The Role of Monocytes Cellular and Molecular Mechanisms in the Development of Systemic Immune Inflammation. Part 1 Vasilyeva E.F., Brusov O.S.	76
Psychopathies and Psychopathic Reactions: Concept of O. Bumke Pyatnitskiy N.Yu.	86
Late-Life Depression Treatment: the State of the Art Safarova T.P.	95
Old Age Dementia: Clinical Patterns of Progression. Part 1 Mikhaylova N.M.	108

Information

Russian Scientific and Practical Conference with International Participation "Prevention of Behavioral Disorders: Family Aspect of Biopsychosocial-Spiritual Approach" Magay A.I., Solokhina T.A., Kopeyko G.I.	121
--	-----

СОДЕРЖАНИЕ

Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

- Факторы риска увеличения частоты и ранней манифестации депрессий в современной подростковой популяции**
Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е. 6
- Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения**
Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Левченко Н.С., Олейчик И.В., Изнак А.Ф. 14
- Глутамат в сыворотке крови больных с расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством**
Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А. 22
- Кто обращается к психиатру с запросом на изменение пола: результаты 30-летнего исследования**
Дьяченко А.В., Бухановская О.А., Солдаткин В.А., Перехов А.Я. 32
- Когнитивные изменения при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств**
Галкин С.А., Пешковская А.Г., Кисель Н.И., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. 42
- Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19**
Осколкова С.Н. 49
- Praeseox-Gefühl в классических и современных исследованиях**
Горнушенков И.Д., Плужников И.В. 58

Научные обзоры

- Исторический аспект изучения феномена депрессивного бреда**
Юматова П.Е. 65
- Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1**
Васильева Е.Ф., Брусов О.С. 76
- Психопатии и психопатические реакции: концепция О. Витке**
Пятницкий Н.Ю. 86
- Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста**
Сафарова Т.П. 95
- Деменции позднего возраста: клинические паттерны прогрессирования. Часть 1**
Михайлова Н.М. 108

Информация

- Российская научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода»**
Магай А.И., Солохина Т.А., Конейко Г.И. 121

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-6-13>

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

Факторы риска увеличения частоты и ранней манифестации депрессий в современной подростковой популяции

Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: во всем мире отмечается рост распространенности подростковых депрессий, представляющих тяжелое социальное бремя. Многие исследователи склонны этиологически отличать рано начинающиеся депрессии от манифестирующих во взрослом возрасте. Можно предполагать и наличие возрастной специфики в предрасполагающих к их формированию факторах риска. **Цель:** установить комплекс факторов риска учащения и ранней манифестации депрессий у подростков в условиях современности. **Пациенты и методы:** подростки, зарегистрированные в одном из московских психоневрологических диспансеров последовательно в период с 1999 по 2019 г. (в общей сложности 1704 чел.). Из общей когорты с целью изучения клинико-динамических аспектов депрессивной патологии были выбраны подростки, обращавшиеся в ПНД за психиатрической помощью в связи с депрессивными расстройствами настроения (согласно критериям МКБ-10, рубрика F3) в 2009–2019 гг. **Результаты:** выявлена отчетливая тенденция к нарастанию частоты депрессий у подростков в последние два десятилетия, особенно у девочек, со смещением соотношения муж./жен. от 3,1/1 в 2009 г. до 1,8/1 в 2019 г. К наиболее характерным особенностям наблюдаемых у современных подростков депрессий отнесены более раннее начало, увеличение доли средней тяжести и тяжелых эпизодов, учащение аутоагрессивных и суицидальных проявлений. Установлены дополнительные факторы риска формирования депрессий у современных подростков: гормональные сдвиги, сопряженные с опережающим половым развитием и нарушением циркадианных ритмов, социальная депривация вследствие изменения социально-экономической ситуации с невозможностью удовлетворения социальных и духовных потребностей подростка, формированием пессимистического восприятия окружающего, неуверенности в себе. **Заключение:** идентификация особенностей патогенетических механизмов депрессий у подростков открывает возможность для ранних целевых психосоциальных вмешательств, потенциально способных снизить риск развития депрессии у юных.

Ключевые слова: подростки; депрессия; ранние дебюты; клинико-динамические особенности; факторы риска.

Для цитирования: Мазаева Н.А., Кравченко Н.Е. Факторы риска учащения и ранней манифестации депрессий в современной подростковой популяции. *Психиатрия*. 2020;18(3):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-6-13>

Конфликт интересов отсутствует

Risk Factors for the Increase in Frequency and Earlier Manifestation of Depression in Adolescent Population of Today

Mazaeva N.A., Kravchenko N.E.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Objective: depression among adolescents is a serious public problem. The majority of genetic and clinical studies showed that early — onset depressions etiologically may be distinct from adult — onset depressions. It is possible to assume some differences in aged-dependent risk profile between depressions at adolescence and adulthood. **Aim:** to study adolescent depressions for identification a number of novel risk factors for increase in frequency and early manifestation of the disorder. **Patients and methods:** outpatient adolescents registered in one of the Moscow psychoneurological dispensary at 1999–2019 years (total 1704 boys and girls). From the entire cohort we selected all participants appealed for medical aid in connection with depression (F3 of ICD-10) during last decade. **Results:** the significant increase in the incidence and early manifestation of adolescent depressions during last decade were revealed especially in girls with shift of male/female ratio from 3,1/1 in 2009 year to 1,8/1 in 2019 year. Some specific features of nowadays adolescent depressions are noted: beginning at an earlier age, increasing part of severe depressive episodes, growth of the autoaggressive behavior and suicidal potential. Novel links between adolescent depressions and risk factors are described. Some endocrinological changes resulting from premature pubertal timing and disordered circadian rhythms, social deprivation owing to socio-economic reforms with a lack of social support, low social expectations, absence of positive perspectives leading to low self-esteem and unwarranted self-criticism are turned out to be the most important factors heightening vulnerability to adolescent depressions. **Conclusion:** identification of pathogenetic mechanisms of adolescent depressions creates an opportunity for early target psychosocial intervention and might help to reduce risk for depression among youth.

Keywords: adolescents; depression; early manifestation; risk factors; clinical features.

For citation: Mazaeva N.A., Kravchenko N.E. Risk Factors for the Increase in Frequency and Earlier Manifestation of Depression in Adolescent Population of Today. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):6–13. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-6-13>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В последние десятилетия отмечается значительное учащение депрессии в детско-подростковом возрасте с тенденцией к их омоложению, особенно у девочек [1]. В метаанализе, охватывающем наблюдения длительностью свыше 10 лет, W. Bor и соавт. (2014) [2] подчеркивают, что распространенность у подростков «экстернализирующих» расстройств (оппозиционного и антисоциального поведения, гиперактивности) остается практически неизменной, а учащение «интернализующих» расстройств (депрессивных нарушений, тревоги, сниженной самооценки, суицидальной настроенности), особенно среди девушек-подростков, — это объективно подтвержденный факт в большинстве стран.

Авторы обзора считают указанную динамику проявлением реального роста аффективной патологии, а не только следствием улучшения диагностики. Рано формирующиеся депрессии прогностически не благоприятны для последующего психического здоровья человека. Они ассоциируются со значительно более высокой коморбидностью, чем возникающие во взрослом возрасте, высоким риском самоповреждений и суицида, тенденцией к хроническому и рекуррентному течению [3–5]. При определенном клиническом сходстве подростковых депрессий с наблюдаемыми у взрослых имеются существенные различия в их симптоматическом профиле. У подростков безразличие к внешнему виду, изменения во взаимоотношениях со сверстниками, социальное отчуждение, падение академической успешности, самоповреждающее и другое рисковое поведение могут предшествовать типичным проявлениям депрессии [5]. По данным F. Rice и соавт. (2019), вегетативные симптомы (плохой аппетит, снижение веса, потеря энергии, бессонница) в большей степени присущи подросткам, а гиперсомния пациентам взрослого возраста [6]. «Соматические» симптомы, относящиеся к объективно необъяснимым соматическим жалобам, таким как мышечно-скелетные и головные боли, особенно часто наблюдаются у детей и подростков с клинически выраженной депрессией. Авторы указывают на различия и в терапевтических ответах. Так, трициклические антидепрессанты, SSRIs малоэффективны у подростков, а антидепрессанты третьей генерации SNRIs и мirtазепин не обнаруживают значимых различий в эффективности с плацебо. Менее результативна у подростков, чем у взрослых с депрессией, когнитивно-бихевиоральная терапия. Имеются отличия и в применяемых стратегиях, у подростков они прежде всего направлены на выработку умений регулировать эмоции [7]. Неидентичны и факторы риска

формирования ювенильных депрессий и депрессий, дебютирующих во взрослом возрасте [8].

В силу выявленных различий в патогенезе и клинической картине депрессий в детско-подростковом возрасте и у взрослых высказываются сомнения в их этиологическом единстве, предлагается рассматривать их в кругу болезней, объединяемых фенотипической общностью [9]. В поисках причин, обуславливающих «омоложение» депрессий и нарастание их частоты у подростков, нами и было предпринято настоящее исследование.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Выявление комплекса эндокринологических, личностно-психологических и социально-средовых факторов, ассоциированных со сдвигом времени формирования депрессий на более ранний возраст и ростом их распространенности в популяции подростков.

ПАЦИЕНТЫ

Анализ динамики показателей распространенности депрессий проводился на контингенте подростков (в общей сложности 1704 чел.), находившихся под наблюдением и получавших лечебно-консультативную помощь в одном из московских психоневрологических диспансеров в 1999–2019 годах. Из общего состава для рассмотрения более узких клинических аспектов аффективной патологии были отобраны больные, зарегистрированные в последнее десятилетие с депрессивным расстройством настроения разной степени тяжести, отвечающим диагностическим критериям F3 по МКБ-10 (в тексте ниже следующей статьи для удобства изложения обозначаемым как депрессивная болезнь).

Критерии включения в клиническую группу: возраст больных 15–17 лет, наличие депрессивных расстройств, отвечающих критериям рубрики «Расстройства настроения» МКБ-10, информированное согласие подростка и его законных представителей на участие в исследовании.

Критерии невключения: аффективные синдромы психотического уровня с неконгруэнтными аффективному полюсу бредовыми расстройствами, умственная отсталость, тяжелые соматические и неврологические заболевания в стадии декомпенсации.

Методы исследования: клинический, клинико-катамнестический, использование архивной медицинской документации ПНД, а также данных государственной официальной статистики (сборники Росстата и справочник статистических показателей Демоскоп). Статистический анализ проводился с использованием

t-критерия Стьюдента для оценки статистической значимости различий частоты встречаемости депрессий между группами подростков в разные годы. Достоверным считался уровень значимости $p \leq 0,01$ и $p \leq 0,05$.

Проведение исследования соответствовало положениям Хельсинкской декларации 1975 г. и ее пересмотренного варианта 2000 г. и получило одобрение Локального этического комитета ФГБНУ «Научный центр психического здоровья».

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика распространенности и соотношения по полу

Проводимое отделом по изучению проблем подростковой психиатрии НЦПЗ многолетнее (свыше 15 лет) не выборочное исследование позволило выявить наметившуюся в последнее десятилетие тенденцию к изменению соотношения по полу в подростковом контингенте ПНД с постепенным увеличением доли обращающихся за помощью к психиатру девушек. Так, если в прошлых десятилетиях число юношей-подростков в 4–5 раз превышало количество девушек, то в конце 2010 — начале 2011 гг. это соотношение в подростковом кабинете уже составляло 3,1:1, в 2016 г. — 1,97:1, а к началу 2019 г. — 1,77:1. Указанное увеличение доли девушек в контингенте подростков ПНД невозможно объяснить демографическими сдвигами, поскольку все эти годы соотношение мужчин и женщин в стране оставалось стабильной характеристи-

кой. По сведениям Росстата, женщин в России в целом в 1,157 раза больше, чем мужчин (данные на 1 января 2017 г.), но в возрасте моложе трудоспособного (0–15 лет) и трудоспособном (мужчины 16–59 лет и женщины 16–54 года) преобладают лица мужского пола. Относительные показатели по возрастным группам 10–14 лет и 15–17 лет также демонстрируют преобладание юношей, на 1000 лиц мужского пола приходится 954 и 953 девушки соответственно.

Другой значимой тенденцией, отмеченной в современных отечественных [10] и зарубежных исследованиях [1, 9], является увеличение числа подростков с депрессивными расстройствами настроения. Так, и в обследованном нами подростковом контингенте ПНД, при том что аффективные нарушения, отвечающие критериям рубрики «Расстройства настроения» МКБ-10 (F3), в целом остаются относительно немногочисленными, было выявлено особенно заметное в последние годы увеличение доли больных с верифицированной аффективной (чаще депрессивной) патологией. Данные представлены на рис. 1.

Частота аффективного расстройства настроения (F3) у подростков в ПНД в 2016, 2017 и 2019 гг. оказалась статистически достоверно выше по сравнению с аналогичным показателем в 2010, 2011 и 2013 гг. ($p \leq 0,05$). Этот факт отчасти можно объяснить отчетливым ростом числа наблюдающихся в ПНД девушек-подростков. Действительно, соотношение по полу больных аффективной болезнью за последние 2 года демонстрирует более чем трехкратное преобладание

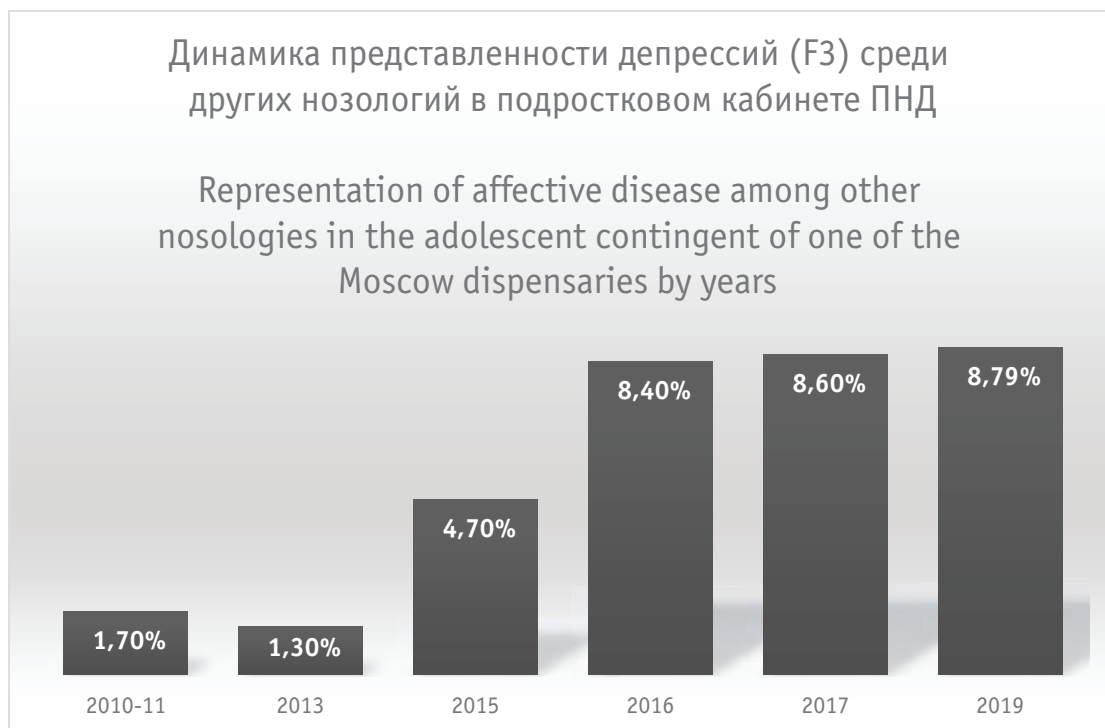


Рис. 1. Доля аффективного заболевания (F3) среди других нозологий в разные годы в подростковом контингенте одного из московских ПНД

Fig. 1. Proportion of affective disease among other disorders in different years in the adolescent contingent of one of the Moscow dispensaries

(в 3,57 раза) подростков женского пола, тогда как в предшествующее пятилетие в группе, отвечающей рубрике F3, они уступали юношам (за счет большей представленности последних в подростковом контингенте ПНД в целом).

Данные общегородской статистики по всем московским диспансерам свидетельствуют о малой вариативности процентного показателя в подростковом контингенте больных, зарегистрированных с диагнозом F3 за последние годы. При увеличении в московской популяции абсолютного числа подростков с аффективным заболеванием (с 259 чел. в конце 2009 г. до 320 чел. в 2019 г.) процентные показатели среди других нозологий в 2009 и 2019 гг. (5,5 и 5,3% соответственно) изменились незначительно. С показателями официальной статистики диссонирует мнение повседневно практикующих психиатров государственного и частного секторов здравоохранения, отмечающих в последние годы заметное увеличение числа подростков, страдающих депрессивными расстройствами настроения. Для получения более достоверных данных нами были сопоставлены показатели распространенности аффективной болезни в подростковой популяции Москвы в 2009 и 2019 гг., за 10 лет они увеличились на 17,56% (0,900 и 1,058 соответственно)¹. Двадцать лет назад (1999 г.) для периода adolescence диагноз аффективного расстройства настроения являлся редкостью. Тогда среди всех учтенных подростков представленность страдающих аффективным заболеванием (F3) ограничивалась 0,19%, а распространенность среди подросткового населения — 0,052.

Согласно приводимым результатам изучения исчерпанной² заболеваемости детского населения [11–14], нет ни одного класса болезней, о распространенности которого можно было бы судить на основании только статистики обращаемости. Практически в отношении всех патологий существует недоучет [11] в силу недостаточности широкомасштабных исследований и профилактических осмотров. Тем не менее на протяжении последних 20 лет отмечается стойкая тенденция ухудшения здоровья подростков по всем классам болезней [13, 15]. Так, по данным В.А. Розанова (2018), изучавшего психическое здоровье подростков 14–16 лет в общей популяции крупного города, почти у четверти (23%) обследованных наблюдалась субпороговая, а у 7% — выраженная депрессия [10]. Официальные статистические показатели могут не отражать реальную заболеваемость по разным причинам — из-за сниженной медицинской активности подростков и их родителей, нежелания обращаться за помощью в государственные психиатрические учреж-

дения, недоверия к врачам-психиатрам, из-за боязни стигматизации.

Клинико-динамические особенности депрессий

Проведенное исследование подтвердило существовавшее предположение о нарастающей тенденции к развитию депрессивных эпизодов в более раннем возрасте — в 12–13 лет, а не в 16–17, как это имело место 10–15 лет тому назад. Согласно полученным данным, во многих случаях первые эпизоды депрессии проходили незамеченными или же характеризовались постепенным развитием с присоединением аутоагрессивного поведения. Обычно они диагностировались ретроспективно при сборе анамнеза в период очередной экзacerbации, в частности, в старшем подростковом возрасте, сопровождавшейся суицидальными тенденциями. Также ретроспективно удалось обнаружить у большинства девушек (у 2/3) и значительно реже у юношей за 1,5–2 года до очерченного депрессивного эпизода ранние проявления-предшественники в виде утрированной лабильности настроения с его аутохтонными субпороговыми колебаниями, легкостью возникновения реактивно вызванных субдепрессий, состояний эмоционального дискомфорта, возникавших в ответ на обыденные психологические проблемы.

За последние пять лет выявлен рост числа депрессий средней тяжести и тяжелых эпизодов. Так, среди всех девушек с депрессивными расстройствами настроения, наблюдающихся на двух подростковых участках районного ПНД, доля больных с депрессивными эпизодами средней и тяжелой степени (по МКБ-10) в 2019 г. составила 77,4%, в то время как в прошлые годы она ограничивалась 53,6%.

В клинической картине депрессивных состояний у подростков 14–15 лет, а иногда и у более младших, нередко выявлялись симптомокомплексы, характерные для депрессий у лиц зрелого возраста, — витальная тоска, болезненная психическая анестезия, идеи вины. Наибольшую склонность к участвующим аутоагрессивному поведению и несуицидальным самоповреждениям проявляли девушки. Аутодеструктивные действия имели место у 75% из них — это были самопорезы, самоожоги, аутопирсинг, отмечавшиеся на фоне сниженного настроения и депрессивных переживаний. Аутоагрессивные поступки подростки объясняли желанием наказать себя, стремлением уменьшить душевное страдание, причинив физическую боль, снять эмоциональное напряжение, преодолеть эмоциональное бесчувствие. У 39,6% имело место суицидальное поведение (не только высказывания о нежелании жить, но и незавершенные попытки, в том числе неоднократные). Нереализованные суицидальные проявления — размышления на тему самоубийства — выявлялись у большинства девушек (88%) и не зависели от тяжести депрессивного состояния.

Самоубийство представлялось подросткам как возможный выход из психологически тягостной ситуации, при этом способы суицида не продумывались, а лишь

¹ Распространенность вычислялась по формуле: число заболеваний, впервые выявленных за год и перерегистрированных с прошлых лет, умноженное на 1000 и разделенное на среднегодовую численность подросткового населения Москвы.

² Исчерпанная (истинная) заболеваемость представляет собой общую заболеваемость по обращаемости, дополненную случаями заболеваний, выявленных при медицинских осмотрах, и данными по причинам смерти.

допускалась возможность его совершения «в крайнем случае».

Причины выявленной динамики распространенности подростковых депрессий, видоизменения их клинической картины и гендерных соотношений в страдающей этой патологией популяции еще требуют своего уточнения, но их многофакторная природа не вызывает сомнений.

Считается, что резкие гормональные сдвиги являются одним из «возрастозависимых» явлений, облегчающих более раннее развитие подростковых депрессий, учащение которых приходится на период полового созревания. Именно пубертатную фазу относят к числу факторов, предрасполагающих к депрессии [16]. В последнее десятилетие отмечается значительное снижение возраста к началу пубертата, в большей степени у девочек, в меньшей — у мальчиков [17]. Имеются данные о снижении возраста менархе в европейской популяции приблизительно с 17 лет в начале XIX века до 13 лет в середине XX столетия [17]. В начале XXI века этот показатель сократился в среднем до 12–12,5 года. Таким образом, указанная тенденция сохраняется.

У обследованных нами подростков женского пола с депрессивными расстройствами раннее половое созревание с менархе в 10–11,5 года также не являлось редкостью. В качестве преципитирующих раннее половое созревание факторов у девочек выступали отмеченная у 12–13% больных избыточная масса тела и сопутствующие нейроэндокринные нарушения. Имеется в виду вырабатываемый жировой тканью гормон лептин, который в сочетании с другими пептидами инициирует менархе и опосредовано через гипоталамические структуры регулирует выработку гормонов гипоталамо-гипофизарно-адреналовой системы. У девочек с избыточным весом менархе наступает раньше, поскольку их масса тела и доля в ней жировой ткани достигает критических показателей (соответственно 43–46 кг и около 17%) в более раннем возрасте, чем у девочек с нормативным весом. Испытываемый стойкий психологический дискомфорт, убежденность в наличии дефекта внешнего облика, неудовлетворенность своей внешностью у таких подростков приводили к снижению самооценки и формированию хронически подавленного настроения.

ОБСУЖДЕНИЕ

Социально детерминированные факторы риска учащения и ранней манифестации депрессий

Весьма значимым представляется социальный контекст, в котором происходит взросление современных подростков, многие из которых переживают эмоциональный стресс и жизненный кризис в связи с сложившейся экономической ситуацией, высокими учебными нагрузками, невозможностью достижения желаемых социальных стандартов.

Сопшемся на данные К.Е. Cairns и соавт. (2018), которые с целью определения того, как старшие подростки

умозрительно концептуализируют причины депрессии, исследовали мнение учащихся 15–17 лет о возможных причинах развития депрессии [18]. Все они высказались в пользу психосоциальных воздействий, подразделенных на три субкатегории: интраперсональные, интерперсональные и средовые. Интраперсональные причины касались внутренних факторов: личностных свойств, таких как наличие тревожных черт, склонности к беспокойству по любому, даже незначительному поводу, социальной тревоге, стремления справиться с непосильными для них трудностями самостоятельно, завышенными потребностями. Подростки полагали, что люди с агрессивными тенденциями также способны впасть в депрессивное состояние, поскольку подобное поведение дистанцирует их от друзей. К негативным факторам были отнесены рисковое поведение и злоупотребление субстанциями. Источник социального стресса в период adolescence, по мнению подростков, может заключаться в несовпадении собственного взгляда на ожидаемое будущее с представлением о нем окружающих. «Люди могут не чувствовать своего места в обществе, поскольку оно ждет от них слишком много».

Неопределенность будущего расценивалась участниками исследования в качестве тяжелого стресса, так же как и возникающая напряженность между стремлением к независимости и свободе, которые позволительны во взрослости, и чувством страха перед сопутствующей ответственностью. Среди интерперсональных причин подростки наиболее часто указывали на отсутствие социальной поддержки (в широком коммуникативном смысле с протективной составляющей) со стороны семьи и друзей. Подростки подчеркивали значимость травматических событий в преципитации депрессивного эпизода, особенно часто упоминалась смерть любимого человека, отмечали возможный кумулятивный эффект различных стрессоров, отсутствие позитивных переживаний. Часть подростков считала, что только генетическая предрасположенность не может стать причиной депрессии.

Возвращаясь к отечественным реалиям, следует остановиться на дополнительных факторах риска формирования депрессий, появившихся в последние десятилетия. Нельзя не учитывать или преуменьшать негативное влияние окружающего социума на формирование устойчивой позитивной аффективности у современных детей и подростков, которые все более подвержены отрицательно окрашенным психоэмоциональным переживаниям, обусловленным складывающимися социально-экономическими условиями с невозможностью удовлетворения значимых для них социальных и биологических потребностей (своего рода социальной депривации).

В силу наблюдающегося экономического расслоения общества, снижения доходов большинства семей проживающие в них дети не испытывают уверенности в будущем, сомневаются в возможности получить интересное их образование и престижную профессию,

достичь достойного общественного положения. Недостаток материальных ресурсов в семье не позволяет удовлетворить и их духовные потребности (посещение выставок, фестивалей, музеев, туристические поездки) — своего рода духовная депривация, а также овладеть спортивными навыками. Негативное воздействие на формирование позитивных эмоций у современных подростков оказывает и постоянное сопоставление своих возможностей с перспективами детей из высшего экономического класса, еще более усиливающее их неуверенность в себе и чувство своей низкой социальной значимости.

С десятилетиями претерпела изменения иерархия личностных типов, встречающихся в популяции. Выросло число подростков, неуверенных в себе, эмоционально неуравновешенных, психологически незрелых, тогда как редким стал так называемый *callous unemotional* тип, характеризующийся эмоциональным бесчувствием при отсутствии поведенческих расстройств и асоциальной активности. А именно он, по мнению Н. Eisenbarth и соавт. (2016), служит протективным фактором в отношении развития депрессий [19].

К вновь появившимся факторам риска относятся нарушения присущих человеку онтогенетически обусловленных циркадианных ритмов, облегчающие развитие депрессии, тогда как стабилизация распорядка социальной жизни (утренний подъем, прием пищи, первый социальный контакт в одно и то же время) способна предотвратить рецидив аффективного расстройства [20]. В современном мире не только взрослые, но и подростки ведут образ жизни, не согласующийся с циркадианными ритмами. Бурная вечерне-ночная социальная активность (*eveningness*) нарушает синтез гормона мелатонина, что влечет за собой временные изменения пика выброса других гормонов, в частности кортизола. В то же время в последние годы многие авторы (хотя и не все) склонны относить утреннюю кортизолемию, и в первую очередь у лиц мужского пола, к факторам, облегчающим развитие депрессии и других психических расстройств [21]. Одна из гипотез — мальчики более чувствительны к потенциальным нейротоксическим эффектам повышенного кортизола.

К нарастанию частоты депрессий причастно и столь частое в России воспитание детей в неполной семье при отсутствии отца, взаимоотношения с которым и его поддержка особенно важна для девочек, формирования их аффективного фона и созревания эмоциональности. G. Lewis и соавт. (2016) негативные события ранней жизни выявили в большем количестве у девочек, чем у мальчиков, причем у девочек они отмечали и их более продолжительное воздействие [22].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

К числу наиболее практически значимых особенностей депрессий, наблюдаемых в современной популяции подростков, которые каждый практикующий

психиатр не должен упускать из вида, можно отнести тенденцию к их развитию в более раннем возрасте, увеличение доли эпизодов средней тяжести и тяжелых, «повзросление» клинической картины депрессивных состояний, учащение аутоагрессивных и суицидальных проявлений на фоне сниженного (в том числе незначительно) настроения. Все эти особенности относятся в наибольшей мере к женской части подросткового контингента.

Факторы риска возникновения депрессивной патологии нестабильны и подвержены видоизменению в зависимости как от личностно-психологической, так и социально-средовой ситуации. Известно, что в отличие от заболевающих во взрослом возрасте, подлежащей основой будущих депрессий у детей и подростков служит дисгармония эмоционального развития со смещением в сторону негативной аффективности. Аффективный дисбаланс, являющийся, как правило, следствием адверсивных воздействий в раннем детстве, обуславливает чрезмерную уязвимость к стрессорным событиям и неблагоприятным социальным влияниям, чувство неуверенности в себе. Эта патогенетическая особенность подростковых депрессий открывает перспективы для психокоррекционных воздействий, направленных на достижение сбалансированного эмоционального фона, повышение самооценки подростков, формирование оптимистического взгляда на будущее. Тем более что превенция и лечение эмоциональных проблем у подростков может иметь долгосрочный эффект, продолжающийся до старости [23].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Finning K, Ukoumunne OC, Ford T, Danielsson-Waters E, Shaw L, Romero De Jager I, Stentiford L, A Moore D. The association between child and adolescent depression and poor attendance at school: a systematic review and meta-analysis. *J. Affective Disorders*. 2019;245:928–938. <https://DOI.org/10.1016/j.jad.2018.11.055>
2. Bor W, Dean AJ, Najman J, Hayatbakhsh R. Are child and adolescent mental health problems increasing in the 21st century? A systematic review. *Australian & New Zealand J. Psychiatry*. 2014;48(7):606–616. <http://DOI:10.1177/0004867414533834>
3. Roberts CL. Depression. *Handbook of Adolescent Behavioral Problems: Evidence-based Approaches to Prevention and Treatment*. TP Gillotta et al. (eds). Springer Science+Business Media New York. 2015:173–191. http://DOI10.1007/978-1-7497-6_10
4. Byrne ML, O'Brien-Simpson NM, Mitchel SA, Allen NB. Adolescent — onset depression: are obesity and inflammation developmental mechanisms or outcomes? *Child Psychiatry Hum Dev*. 2015;46(6):839–850. <http://DOI:10.1007/s10578-0140524-9>
5. Hirota T, Milavic G, McNicholas F, Frodl Th, Skokauskas N. Chapter 10. Depression in children

- and adolescents. *Systems Neuroscience in Depression*. 2016;309–324. <https://DOI.org/10.1016/B978-0-12-802456-0.00010-8>
6. Rice F, Riglin L, Lomax T, Souter E, Potter R, Smith DJ, Thapar AK, Thapar A. Adolescent and adult differences in major depression symptom profiles. *J. Affective Disorders*. 2019;43:175–181. <https://DOI.org/10.1016/j.jad.2018.09.015>
 7. Wante L, Mesulis A, Van Beveren M-L, Braet C. The mediating effect of adaptive and maladaptive emotion regulation strategies on executive functioning impairment and depressive symptoms among adolescents. *Child Neuropsychology*. 2016;1:1–19. <http://dx.DOI.org/10.1080/09297049.2016.1212986>
 8. Jaffee SR, Moffit TE, Caspi A, Fonbonne T, Poulton R, Martin J. Differences in early childhood risk factors for juvenile-onset and adult-onset depression. *Arch. Gen. Psychiatry*. 2002;58:215–222.
 9. Waslick BD, Kandel R, Kakouros A. Depression in children and psychiatry. The many faces of depression in children and adolescents. Eds: D Shaffer, BD Waslick. American Psychiatric Publishing. Washington, DC, London, England. 2002.
 10. Розанов ВА. Психическое здоровье детей и подростков — попытка объективной оценки динамики за последние десятилетия с учетом различных подходов. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):62–73.
 Rozanov VA. Psikhicheskoe zdorov'e detei i podrostkov — popytka ob'ektivnoi otsenki dinamiki za poslednie desyatiletiya s uchetom razlichnykh podkhodov. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2018;28(1):62–73. (In Russ.).
 11. Баранов АА, Альбицкий ВЮ, Модестов АА, Косова СА, Бондарь ВИ, Волков ИМ. Заболеваемость детского населения России (Социальная педиатрия. Союз педиатров России, Научный центр здоровья детей РАМН). М.: *ПедиатрЪ*. 2013;18:102–110.
 Baranov AA, Al'bitskii VYu, Modestov AA, Kosova SA, Bondar' VI, Volkov IM. Zaboлеваemost' detskogo naseleniya Rossii (Sotsial'naya pediatriya. Soyuz peditrov Rossii, Nauchnyi tsentr zdorov'ya detei RAMN). М.: *Pediatr*, 2013;18:102–110. (In Russ.).
 12. Альбицкий ВЮ, Модестов АА, Косова СА, Бондарь ВИ, Волков ИМ. Исчерпанная заболеваемость детского населения России в зависимости от типов поселений. *Российский педиатрический журнал*. 2012;(6):39–43.
 Al'bitskii VYu, Modestov AA, Kosova SA, Bondar' VI, Volkov IM. Ischerpannaya zaboлеваemost' detskogo naseleniya Rossii v zavisimosti ot tipov poselenii. *Rossiiskii pediatricheskii zhurnal*. 2012;(6):39–43. (In Russ.).
 13. Суворова АВ, Якубова ИШ, Чернякина ТС. Динамика показателей состояния здоровья детей и подростков Санкт-Петербурга за 20-летний период. *Гигиена и санитария*. 2017;96(4):332–338. <http://dx.DOI.org/10.18821/0016-9900-2017-96-4332-338>
 14. Шулаев АВ, Садыков ММ, Миролюбова ДБ. Возрастно-половые характеристики заболеваемости детского населения. *Медицинский вестник Северного Кавказа*. 2018;13(4):612–615. <https://DOI.org/10.14300/mnnc.2018.13118>
 Shulaev AV, Sadykov MM, Miroyubova DB. Vozrastno-polovye kharakteristiki zaboлеваemosti detskogo naseleniya. *Meditinskii vestnik Severnogo Kavkaza*. 2018;13(4):612–615. (In Russ.). <https://DOI.org/10.14300/mnnc.2018.13118>
 15. Кулакова ЕВ, Богомолова ЕС, Бадеева ТВ, Кузьмичев ЮГ. Заболеваемость детей школьного возраста в условиях крупного города по данным обращаемости. *Медицинский альманах*. 2015;7(2):74–76.
 Kulakova EV, Bogomolova ES, Badeeva TV, Kuz'michev YuG. Zaboлеваemost' detei shkol'nogo vozrasta v usloviyakh krupnogo goroda po dannym obrashchaemosti. *Meditinskii al'manakh*. 2015;7(2):74–76. (In Russ.).
 16. Copeland WE, Worthman C, Shanahan L, Costello EJ, Angold A. Early pubertal timing and testosterone associated with higher levels of adolescent depression in girls. *J. Am. Acad. Child & Adolescent Psychiatry*. (Available online 14 February 2019, in press). <https://DOI.org/10.1016/j.jaac.2019.02.007>
 17. Никитина ИЛ. Старт пубертата — известное и новое. *Артериальная гипертензия*. 2013;19(3):227–236.
 Nikitina IL. Start pubertata — izvestnoe i novoe. *Arterial'naya gipertenziya*. 2013;19(3):227–236. (In Russ.).
 18. Cairns KE, Yap MBH, Rosetta A, Pilkington PD, Jorm AF. Exploring adolescents' causal beliefs about depression: a qualitative study with implications for prevention. *Mental Health & Prevention*. 2013;12:55–61. <https://DOI.org/10.1016/j.mhp.2018.09.005>
 19. Eisenbarth H, Demetriou C., Kyranides NM, Fanti KA. Stability subtypes of callous — unemotional traits and conduct disorder symptoms and their correlates. *J. Youth Adolescence*. 2016;45:1889–1901. <https://DOI:10.1007/s10964-016-0520-4>
 20. Crocq M-A. Depression and circadian rhythms. *WPA Bulletin on Depression*. 2008;13(36):2–4.
 21. Dennison MJ. The importance of the developmental mechanisms in understanding adolescent depression. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2016;51:791–793. <https://DOI:10.1007/s00127-016-1216-5>
 22. Lewis G, Jones PB, Goodyer IM. The ROOTs study: a 10-year review of findings on adolescents depression, and recommendations for future longitudinal research. *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol*. 2016;51:161–170. <https://DOI:10.1007/s00127-015-1150-y>

23. Nishida A, Richards M, Stafford M. Prospective associations between adolescent mental health problems and positive mental wellbeing in early

old age. *Child Adolesc. Psychiatry Ment. Health.* 2016;10:12. <https://DOI:10.1186/s13034-016-0099-2> eCollection

Информация об авторах

Мазаева Наталия Александровна, профессор, доктор медицинских наук, заведующий отделом по изучению проблем подростковой психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0001-6299-1450

E-mail: nmazaeva@yandex.ru

Кравченко Надежда Ефимовна, кандидат медицинских наук, отдел по изучению проблем подростковой психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0001-5627-8018

E-mail: kravchenkone@mail.ru

Information about the authors

Natalia A. Mazaeva, professor, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department for Studying the Problems of Adolescent Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0001-6299-1450

E-mail: nmazaeva@yandex.ru

Nadezhda E. Kravchenko, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Department of Adolescents' Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0001-5627-8018

E-mail: kravchenkone@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Мазаева Наталия Александровна/Natalia A. Mazaeva

E-mail: nmazaeva@yandex.ru

Дата поступления 08.05.2020 Received 08.05.2020	Дата рецензии 27.05.2020 Revised 27.05.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21>

УДК 612.822.3; 616.895.4; 613.96, 99

Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения

Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Левченко Н.С., Олейчик И.В., Изнак А.Ф.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП) в юношеском возрасте является существенным фактором риска суицида, в связи с чем поиск нейробиологических маркеров и предикторов риска суицидальных намерений и действий представляется актуальной задачей. В частности, такими предикторами могут выступать количественные параметры ЭЭГ. **Цель исследования:** выявление особенностей ЭЭГ у пациенток юношеского возраста с эндогенными депрессивными состояниями, сопровождавшимися НССП, в сопоставлении с ЭЭГ больных, имевших в картине депрессий суицидальное аутоагрессивное поведение (САП). **Пациенты и методы:** исследование проводилось как сравнительное клинико-нейрофизиологическое. В исследование было включено 45 больных женского пола в возрасте 16–25 лет с эндогенными депрессивными состояниями. Пациентки были разделены на 2 подгруппы: первая — с НССП (21 больная), вторая — с САП (24 больных). Применялись клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы. **Результаты и их обсуждение:** межгрупповые различия выявлены в отношении соотношения и полушарной асимметрии спектральной мощности узких частотных поддиапазонов теменно-затылочного альфа-ритма. В подгруппе САП спектральная мощность альфа-2- (9–11 Гц) ритма выше, чем в подгруппе НССП, фокус спектральной мощности альфа-2 локализован в правом полушарии, а спектральная мощность альфа-3-поддиапазона (11–13 Гц) выше, чем спектральная мощность альфа-1 (8–9 Гц). В подгруппе НССП спектральная мощность альфа-1- (8–9 Гц) поддиапазона выше, чем альфа-3 (11–13 Гц), а фокусы спектральной мощности альфа-2- (9–11 Гц) и альфа-3- (11–13 Гц) ритмов локализованы в левом полушарии. Результаты обсуждаются в плане функциональной специализации полушарий головного мозга в отношении регуляции эмоций и контроля поведения. **Выводы:** пространственное распределение частотных компонентов ЭЭГ в группе САП отражает большую активацию левого полушария головного мозга, что более характерно для ЭЭГ лиц с повышенным риском суицида. В группе НССП относительно сильнее активировано правое полушарие, что более характерно для ЭЭГ при депрессивных расстройствах. **Полученные результаты** позволяют использовать данные количественной ЭЭГ для уточнения степени суицидального риска у больных депрессией пациенток юношеского возраста с несуицидальным самоповреждающим поведением.

Ключевые слова: депрессия; юношеский возраст; женский пол; несуицидальное самоповреждающее поведение; суицидальное аутоагрессивное поведение; количественная электроэнцефалография; полушарная асимметрия.

Для цитирования: Изнак Е.В., Дамянович Е.В., Левченко Н.С., Олейчик И.В., Изнак А.Ф. Асимметрии ЭЭГ у пациенток юношеского возраста при депрессиях с разными видами аутоагрессивного поведения. *Психиатрия*. 2020;18(3):14–21. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21>

Конфликт интересов отсутствует

EEG Asymmetries in Depressive Female Adolescents with Different Kinds of Auto-Aggressive Behavior

Iznak E.V., Damyanovich E.V., Levchenko N.S., Oleichik I.V., Iznak A.F.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

RESEARCH

Summary

Background: non-suicidal self-injury (NSSI) in adolescence is a significant risk factor for suicide, and therefore, the search for neurobiological markers and predictors of risk for suicidal intentions and actions seems to be an urgent task. In particular, quantitative EEG parameters can be such predictors. **Objective:** to identify the features of EEG in female adolescents with endogenous depressive conditions, manifested only by NSSI without suicidal intentions, in comparison with the EEG of patients who had suicidal auto-aggressive behavior (SAB) in the structure of depression. **Patients and methods:** the study was conducted as a comparative clinical and neurophysiological. The study included 45 female patients aged 16–25 years with endogenous depressive conditions, divided into 2 subgroups: those who showed only NSSI (NSSI subgroup, 21 patients), or who had a history of SAB (SAB subgroup, 24 patients). Clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological and statistical methods were used. **Results and its discussion:** intergroup differences were revealed in relation to the ratio and hemispheric asymmetry of the EEG spectral power of narrow frequency sub-bands of the parietal-occipital alpha rhythm. In the SAB subgroup alpha-2

(9–11 Hz) rhythm spectral power is higher than in the NSSI subgroup, the focus of alpha-2 spectral power is located in the right hemisphere, and alpha-3 sub-band (11–13 Hz) spectral power is higher than of alpha-1 (8–9 Hz). In the NSSI subgroup, alpha-1 (8–9 Hz) sub-band spectral power are higher than of alpha-3 (11–13 Hz), and focuses of alpha-2 (9–11 Hz) and alpha-3 (11–13 Hz) rhythms are localized in the left hemisphere. The results are discussed in terms of functional specialization of the brain hemispheres in relation to the regulation of emotions and control of behavior. **Conclusions:** the spatial distribution of the EEG frequency components in the SAB subgroup reflects the greater activation of the brain left hemisphere that is more typical for the EEG of individuals with an increased risk of suicide. In the NSSI subgroup, the right hemisphere is relatively more activated that is more typical for EEG in depressive disorders. **The results** obtained allow the use of quantitative EEG data to clarify the degree of suicidal risk in depressed female adolescents with non-suicidal self-injury.

Keywords: depression; adolescence; female gender; non-suicidal self-injury; suicidal autoaggressive behavior; quantitative electroencephalography; hemispheric asymmetry.

For citation: Iznak E.V., Damyanovich E.V., Levchenko N.S., Oleichik I.V., Iznak A.F. EEG Asymmetries in Depressive Female Adolescents with Different Kinds of Auto-Aggressive Behavior. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatryia)*. 2020;18(3):14–21. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-14-21>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Проблема суицидов, особенно среди молодежи, высоко актуальна для всех стран мира [1]. Одним из путей предотвращения суицидов является выявление лиц и групп с повышенным суицидальным риском для последующей профилактической работы с ними.

Среди многих психосоциальных, психофизиологических и клинических факторов суицидального риска и предикторов суицидального поведения высоко значимым является наличие в анамнезе суицидальных попыток и/или эпизодов несуицидального самоповреждающего поведения (НССП), когда больные наносят себе повреждения без намерения уйти из жизни. НССП, особенно в виде нанесения множественных самопорезов, до 30 раз повышает риск совершения суицидальных попыток в будущем [1–5].

Учитывая значительные трудности установления комплаенса с лицами юношеского возраста, тем более со страдающими психическими расстройствами [6], что затрудняет оценку суицидального риска методами психиатрического интервью и/или психологического тестирования, перспективными маркерами представляются объективные нейробиологические показатели.

В частности, такими показателями могут быть параметры ЭЭГ — неинвазивного, широко доступного, относительно недорогого и информативного метода оценки функционального состояния головного мозга [7]. Однако имеющиеся в литературе данные о нейробиологических маркерах САП и НССП немногочисленны и противоречивы [8–15]. При этом одни авторы полагают, что аутоагрессивное, в том числе суицидальное, поведение и НССП связаны с дисфункцией (в виде сниженной активации) правого полушария головного мозга [12, 13], другие же, наоборот, подчеркивают роль правополушарной активации и сниженного функционального состояния левого полушария как общего признака разных групп суицидентов [8, 15].

Ранее в рамках комплексного проекта по исследованию нейробиологических характеристик пациентов юношеского возраста, проявляющих НССП, с целью уточнения мозговых механизмов, лежащих в основе

этой патологической формы поведения, мы выявили различия между параметрами ЭЭГ больных депрессией пациенток 16–26 лет, проявляющих НССП, и ЭЭГ здоровых испытуемых того же пола и возраста [14]. В настоящей работе предполагалось выявить особенности функционального состояния головного мозга больных, обуславливающего разные виды аутоагрессивного поведения (НССП или САП), степень суицидального риска, и отражающиеся в амплитудно-частотных и пространственных характеристиках ЭЭГ.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Целью настоящей работы было выявление особенностей ЭЭГ у пациенток юношеского возраста с эндогенными депрессивными состояниями, проявлявших несуицидальное самоповреждающее поведение (НССП), по сравнению с ЭЭГ больных депрессией с суицидальным аутоагрессивным поведением (САП).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Клинико-нейрофизиологическое исследование имело открытый дизайн и проводилось с соблюдением современных норм биомедицинской этики на базе лаборатории нейрофизиологии (заведующий — д.б.н., проф. А.Ф. Изнак) и клинического отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний ФГБНУ НЦПЗ (руководитель — д.м.н. А.Н. Бархатова).

Больные находились на стационарном лечении в отделе по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний клиники НЦПЗ в период с 2018 по 2020 г.

Критерии включения в исследование: женский пол; возраст от 16 до 25 лет включительно; наличие эндогенной депрессии различной степени тяжести без психотических симптомов; диагноз биполярного аффективного расстройства (F31.3, F31.4), шизотипического расстройства с фазными биполярными аффективными нарушениями (F21.3-4 + F34.0), расстройства личности с биполярными фазами (F60.1-7

+ F34.0 или F60.1-7 + F31.3); наличие эпизодов НССП или САП.

Согласно требованиям Хельсинской декларации, пациентки подписали информированное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: возраст моложе 16 и старше 25 лет; наличие признаков органического заболевания ЦНС или хронических соматических заболеваний в стадии декомпенсации.

Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, статистический. Количественные клинические оценки тяжести состояния больных при госпитализации до начала курса терапии определяли по шкале Гамильтона для депрессии (HDRS-17), причем учитывали не только общую сумму баллов шкалы HDRS-17, но и другие интегральные показатели: сумму баллов кластера депрессии (сумма баллов по пунктам 1, 2, 3, 7 и 8 шкалы HDRS-17), сумму баллов кластера тревоги (сумма баллов по пунктам 9, 10 и 11 шкалы HDRS-17), сумму баллов кластера нарушений сна (сумма баллов по пунктам 4, 5 и 6 шкалы HDRS-17) и сумму баллов кластера соматических расстройств (сумма баллов по пунктам 12, 13 и 14 шкалы HDRS-17).

На основании перечисленных критериев в исследование было включено 45 больных женского пола, все праворукие, в возрасте 16–25 лет (средний возраст $18,0 \pm 2,3$ года).

Депрессии юношеского возраста у пациенток, включенных в исследование, были представлены следующими разновидностями: дисморфофобические, в ряде случаев сопровождавшиеся расстройствами пищевого поведения; психастеноподобные; истероформные с бредоподобным фантазированием; психопатоподобные; деперсонализационные, экзистенциальные, депрессии с явлениями юношеской астенической несостоятельности.

Обследованные больные были разделены на две подгруппы. В первую подгруппу вошла 21 пациентка с НССП. Несуицидальное самоповреждающее поведение у них проявлялось неоднократным нанесением множественных самопорезов внутренних поверхностей предплечий и/или передних поверхностей бедер, причинением самоожогов, а также нанесением себе ударов по лицу и/или телу. Во вторую подгруппу вошло 24 больных, у которых в структуре депрессий имелись аутоагрессивные действия с суицидальной направленностью (САП) в виде попыток отравления лекарственными средствами, вскрытия вен, самоповешения.

Показатели уровня образования и социального статуса у больных обеих подгрупп были сходными (табл. 1), большинство пациенток были учащимися, более половины — школьницами.

Возраст и количественные клинические показатели при госпитализации до начала курса терапии (в том числе, по интегральным показателям шкалы HDRS-17: по общей сумме баллов, а также по суммам баллов кластеров депрессии, тревоги, нарушений сна и сома-

Таблица 1. Показатели уровня образования и социального статуса у больных обеих подгрупп

Table 1. Education level and social status data in patients of both subgroups

Показатель/Data	Подгруппа НССП/NSSI subgroup (n = 21)	Подгруппа САП/SAB subgroup (n = 24)
Уровень образования/Education level		
Неполное среднее, n (%)	14 (66,7)	14 (58,3)
Среднее специальное/неполное высшее, n (%)	2 (9,5)	9 (37,5)
Высшее, n (%)	5 (23,8)	1 (4,2)
Социальный статус/Social status		
Учащиеся средних/средних специальных/высших учебных заведений, n (%)	17 (80,9)	20 (83,3)
Работает, n (%)	0	1 (4,2)
Не работает, n (%)	4 (19,0)	3 (12,5)

тических расстройств) статистически не различались между двумя подгруппами больных (за исключением пункта 3 шкалы HDRS-17 — «суицидальные намерения», по которому число баллов, естественно, было выше в подгруппе САП за счет наличия суицидальных попыток) (табл. 2).

РЕГИСТРАЦИЯ И АНАЛИЗ ЭЭГ

Всем больным до начала курса терапии проводилась многоканальная (16 каналов) регистрация фоновой ЭЭГ в отведениях F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2 по международной системе 10–20 относительно ипсилатеральных ушных референтов A1 и A2 в состоянии спокойного бодрствования с закрытыми глазами. Запись ЭЭГ осуществлялась с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ» и компьютерной программы «BrainSys» [16] при полосе пропускания усилителя 35 Гц, постоянной времени 0,1 с и частоте оцифровки 200 Гц. Анализ спектральной мощности (СпМ) ЭЭГ (на не менее 30 4-секундных эпох) проводился методом быстрого Фурье-преобразования в 8 узких частотных поддиапазонах (дельта — 2–4 Гц, тета-1 — 4–6 Гц, тета-2 — 6–8 Гц, альфа-1 — 8–9 Гц, альфа-2 — 9–11 Гц, альфа-3 — 11–13 Гц, бета-1 — 13–20 Гц и бета-2 — 20–30 Гц) с представлением результатов в виде усредненных по группам топографических карт абсолютной спектральной мощности ЭЭГ.

Статистический анализ полученных клинических данных осуществлялся методами описательной статистики с использованием пакета программ STATISTICA для Windows. Различия количественных параметров ЭЭГ между группами НССП и САП выявляли путем топографического картирования спектральной мощности ЭЭГ и с использованием непараметрического критерия Манна–Уитни для независимых выборок с помощью программ, встроенных в систему обработки ЭЭГ «BrainSys» [16].

Таблица 2. Возраст и количественные клинические оценки (по шкале HDRS-17) двух подгрупп исследованных больных**Table 2.** Age and quantitative clinical scores (by HDRS-17 scale) of two subgroups of studied patients

Возраст и клинические показатели/Age and clinical data	Подгруппа НССП/ NSSI subgroup n = 21	Подгруппа САП/ SAB subgroup n = 24	Достоверность межгрупповых различий/ Significance of intergroup differences
	Среднее $\pm$ S.D./ Mean $\pm$ S.D.	Среднее $\pm$ S.D./ Mean $\pm$ S.D.	
Возраст/Age	17,4 $\pm$ 1,8	18,5 $\pm$ 2,8	н/д/п/с
Возраст начала заболевания, лет/Age of illness beginning, years	10,7 $\pm$ 2,9	10,9 $\pm$ 3,2	н/д/п/с
Длительность депрессии, предшествующей госпитализации, лет/ Duration of depression before admission, years	1,3 $\pm$ 0,9	1,1 $\pm$ 0,8	н/д/п/с
HDRS-17 Общая сумма/Total sum	25,6 $\pm$ 6,5	26,9 $\pm$ 8,6	н/д/п/с
HDRS-17 Кластер депрессии/Depression cluster	10,1 $\pm$ 3,9	12,2 $\pm$ 3,0	н/д/п/с
HDRS-17 П. 3 «суицидальные намерения»/Item 3 «suicidal intentions»	1,7 $\pm$ 1,1	4,0 $\pm$ 0,0	$p < 0,01$
HDRS-17 Кластер тревоги/Anxiety cluster	5,1 $\pm$ 2,2	4,3 $\pm$ 3,0	н/д/п/с
HDRS-17 Кластер нарушений сна/Cluster of sleep disorders	2,4 $\pm$ 1,2	2,7 $\pm$ 1,6	н/д/п/с
HDRS-17 Кластер соматических расстройств/Cluster of somatic disorders	1,4 $\pm$ 1,1	1,6 $\pm$ 1,3	н/д/п/с

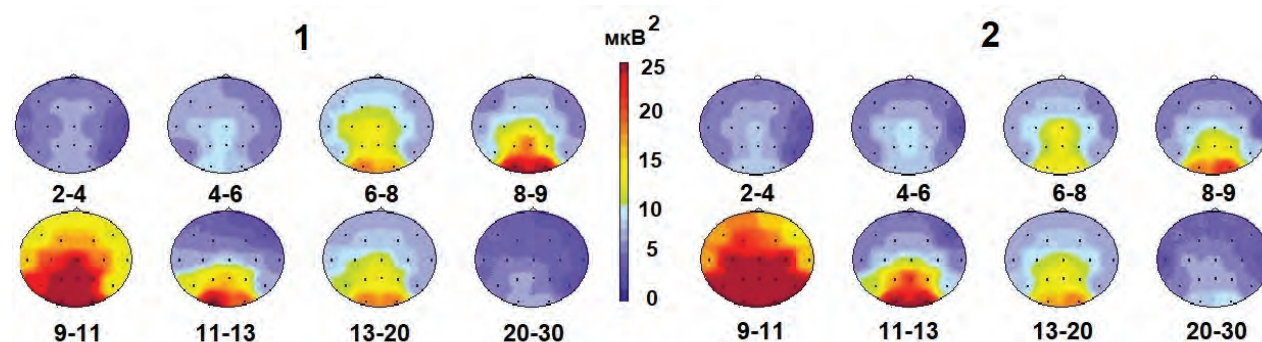
РЕЗУЛЬТАТЫ

Топографические карты спектральной мощности ЭЭГ в 8 узких частотных поддиапазонах, усредненные по подгруппам больных с НССП и САП, представлены на рис. 1.

Пространственно-частотная организация ЭЭГ в обеих подгруппах больных (см. рис. 1) была сходной и характеризовалась доминированием альфа-ритма в теменно-затылочных отведениях. Тем не менее отмечался ряд межгрупповых различий.

В подгруппе САП спектральная мощность основного среднечастотного поддиапазона альфа-ритма

(альфа-2, 9–11 Гц) была заметно выше, чем в подгруппе НССП, причем в правом затылочном (О2), правом теменном (Р4), правом задневисочном (Т6) и в обоих центральных (С3 и С4) ЭЭГ-отведениях межгрупповые различия достигли уровня статистической достоверности ($p < 0,05$). Спектральная мощность высокочастотного поддиапазона альфа-ритма (альфа-3, 11–13 Гц) в подгруппе САП также была выше, чем в подгруппе НССП, причем в правом затылочном отведении (О2) достоверно выше (на уровне $p < 0,05$). Спектральная мощность тета-2-поддиапазона (6–8 Гц) в подгруппе САП, напротив, была несколько меньше, чем в подгруппе НССП, особенно в затылочных (О1 и О2) и в левом

**Рис. 1.** Топографические карты спектральной мощности ЭЭГ в 8 узких частотных поддиапазонах, усредненные по подгруппам больных с НССП (1) и САП (2).

Пояснения. Под каждой из карт указан частотный поддиапазон ЭЭГ (в Гц). Цветная шкала справа от каждой из двух групп карт — значения спектральной мощности ЭЭГ в μV^2 .

Fig. 1. EEG spectral power topographic maps in 8 narrow frequency sub-bands averaged by subgroups of patients with NSSI (1) and with SAB (2).

Notes. EEG frequency sub-band (in Hz) indicated under each map. Color scale in the right of each of map's group indicated EEG spectral power values in μV^2 .

центральной (СЗ) отведениях, но эти различия не достигли уровня статистической достоверности.

Межгрупповые различия также касались соотношения спектральной мощности высокочастотного (альфа-3) и низкочастотного (альфа-1) компонентов альфа-ритма. В подгруппе САП спектральная мощность высокочастотного поддиапазона альфа-ритма (альфа-3) была выше, чем низкочастотного (альфа-1). В подгруппе НССП, наоборот, спектральная мощность низкочастотного (альфа-1) поддиапазона была выше, чем высокочастотного (альфа-3).

Кроме того, при специальном анализе ЭЭГ выявились статистически достоверные различия между подгруппами больных в отношении полушарной асимметрии спектральной мощности частотных поддиапазонов теменно-затылочного альфа-ритма (рис.2).

В подгруппе НССП фокусы спектральной мощности альфа-1- (8–9 Гц), альфа-2- (9–11 Гц) и альфа-3- (11–13 Гц) частотных компонентов альфа-ритма были локализованы в левом полушарии. Межполушарные различия были достоверны на уровне $p < 0,05$ для компонента альфа-2 в затылочном (О1), теменном (РЗ) и задневисочном (Т5) отведениях, а также на уровне тенденции ($p > 0,05$) для компонента альфа-3 в затылочном (О1) и задневисочном (Т5) отведениях от левого полушария.

В подгруппе САП фокусы спектральной мощности альфа-1- (8–9 Гц), альфа-2- (9–11 Гц) и альфа-3- (11–13 Гц) частотных компонентов альфа-ритма располагались в правом полушарии. Межполушарные различия были достоверны для компонента альфа-2 на уровне $p < 0,05$ в правом затылочном (О2) и на уровне тенденции ($p > 0,05$) — в правом теменном (Р4) отведениях.

Значения спектральной мощности и межполушарной асимметрии остальных частотных поддиапазонов ЭЭГ (бета-1, бета-2, тета-1 и дельта) и их топографиче-

ская организация в обеих подгруппах больных практически не различались.

ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты указывают на высокую информативность количественной ЭЭГ в отношении выявления тонких различий функционального состояния головного мозга в подгруппах больных депрессией пациенток юношеского возраста с разными видами аутоагрессивного поведения, несмотря на то что обе эти подгруппы относятся к группе повышенного суицидального риска и не различаются по интегральным количественным оценкам выраженности депрессивного состояния по шкале HDRS-17 (по общей сумме баллов, а также по суммам баллов кластеров депрессии, тревоги, нарушений сна и соматических расстройств). Исключение составил пункт 3 шкалы HDRS-17 — «суицидальные намерения», по которому число баллов, естественно, было достоверно выше в подгруппе САП за счет наличия суицидальных попыток.

Некоторое замедление ЭЭГ в виде большей выраженности тета-2-ритма и больших значений спектральной мощности низкочастотного (альфа-1), чем спектральной мощности высокочастотного (альфа-3) компонента теменно-затылочного альфа-ритма в подгруппе НССП по сравнению с подгруппой САП, указывает на относительно сниженную активацию коры головного мозга у больных, проявлявших только НССП.

Левосторонний акцент пространственного распределения частотных компонентов теменно-затылочного альфа-ритма ЭЭГ (альфа-2 и альфа-3) у больных подгруппы НССП свидетельствует о повышенном у них уровне активации правого полушария, связанного с формированием отрицательных эмоций [17], что более характерно для ЭЭГ при депрессивных расстройствах [8, 18]. Правосторонний акцент альфа-2-компо-

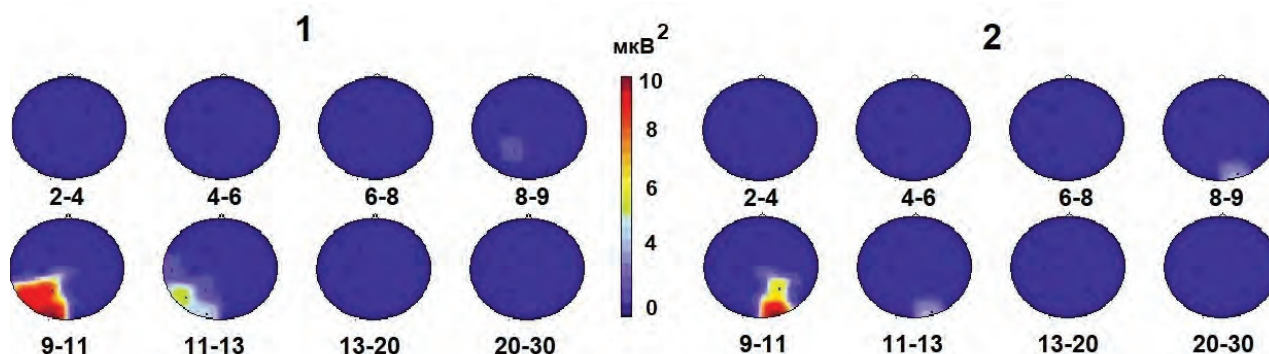


Рис. 2. Топографические карты межполушарной разности спектральной мощности ЭЭГ в 8 узких частотных поддиапазонах, усредненные по подгруппам больных с НССП (1) и САП (2).

Пояснения. Под каждой из карт указан частотный поддиапазон ЭЭГ (в Гц). Цветная шкала справа от каждой из двух групп карт — значения межполушарной разности спектральной мощности ЭЭГ в μV^2

Fig. 2. Topographic maps of interhemispheric difference of EEG spectral power in 8 narrow frequency sub-bands averaged by subgroups of patients with NSSI (1) and with SAB (2).

Notes. EEG frequency sub-band (in Hz) indicated under each map. Color scale in the right of each of map's group indicated values of interhemispheric difference of EEG spectral power in μV^2

нента теменно-затылочного альфа-ритма в подгруппе САП указывает на относительно большую активацию левого полушария и более характерен как для ЭЭГ нормы, так и для ЭЭГ лиц с повышенным суицидальным риском [8].

Нейрофизиологическая интерпретация полученных ЭЭГ-данных в целом согласуется с психологическим профилем и поведением обследованных подгрупп больных. Относительно большая активация левого полушария, связанного с планированием и контролем поведения, в подгруппе САП, по-видимому, позволяет этим пациенткам на фоне депрессивного состояния задумывать, планировать, подготавливать (нередко незаметно для окружающих) и осуществлять суицидальные действия. Повышенная активация правого и сниженная активация левого полушария в подгруппе НССП может лежать в основе менее осознанных импульсивных несуицидальных аутоагрессивных поступков [19, 20]. Таким образом, и по ЭЭГ-показателям, больные, входящие в подгруппу САП, имеют более высокий суицидальный риск по сравнению с подгруппой НССП.

Ограничения работы определяются относительно небольшим числом пациентов и включением в данное исследование больных только женского пола (хотя именно для этой гендерной группы более характерно НССП), что требует в дальнейшем увеличения объема и сбалансированности гендерного состава выборок.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Пространственное распределение частотных компонентов ЭЭГ в подгруппе больных, имевших в структуре эндогенных депрессий как несуицидальное самоповреждающее поведение, так и суицидальные попытки, отражает большую активацию левого полушария головного мозга, что более характерно для ЭЭГ лиц с повышенным риском суицида. В подгруппе больных депрессией, проявлявших только несуицидальное самоповреждающее поведение, по данным ЭЭГ относительно больше активировано правое полушарие, что более характерно для ЭЭГ при депрессивных расстройствах. Полученные результаты позволяют использовать данные количественной ЭЭГ для уточнения степени суицидального риска у больных депрессией пациенток юношеского возраста, проявляющих несуицидальное самоповреждающее поведение.

Исследование выполнено при финансовой поддержке Российского фонда фундаментальных исследований (грант № 20-013-00129а).

Каждый участник исследования представил добровольное письменное информированное согласие, подписанное им после разъяснения потенциальных рисков и преимуществ, а также характера предстоящего исследования.

Исследование проведено в соответствии с принципами биомедицинской этики, сформулированными в Хельсинкской декларации 1975 г. и в ее пересмотренном варианте 2000 г., одобрено Локальным этическим

комитетом ФГБНУ «Научный центр психического здоровья (Москва)».

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. World Health Organization. Preventing suicide: a global imperative. Geneva: WHO Press. 2014:89.
2. Nock MK, Joiner TE, Gordon KH, Lloyd-Richardson E, Prinstein MJ. Non-suicidal self-injury among adolescents: Diagnostic correlates and relation to suicide attempts. *Psychiatry Research*. 2006;144:65–72. <https://DOI.org/10.1016/j.psychres.2006.05.010>
3. Hamza CA, Stewart SL, Willoughby T. Examining the link between non-suicidal self-injury and suicidal behavior: a review of the literature and an integrated model. *Clinical Psychology Review*. 2012;32(6):482–495. <https://DOI.org/10.1177/1550059417692083>
4. Victor SE, Klonsky ED. Correlates of suicide attempts among self-injurers: A meta-analysis. *Clinical Psychology Review*. 2014;34(4):282–297. <https://DOI.org/10.1016/j.cpr.2014.03.005>
5. Польская НА. Структура и функции самоповреждающего поведения. *Психологический журнал*. 2014;35(2):45–56. eLIBRARY ID:21560869
Pol'skaya NA. Struktura i funktsii samopovrezhdayushchego povedeniya. *Psikhologicheskiy zhurnal*. 2014;35(2):45–56. (In Russ.). eLIBRARY ID:21560869
6. Олейчик ИВ. Психопатология, типология и нозологическая оценка юношеских эндогенных депрессий (клинико-катамнестическое исследование). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2011;111(2):10–18. eLIBRARY ID:16597152
Oleichik IV. Psikhopatologiya, tipologiya i nozologicheskaya otsenka yunosheskikh endogennykh depressiy (kliniko-katamnestichekoye issledovaniye). *Zhurnal nevrologii i psikhiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2011;111(2):10–18. (In Russ.). eLIBRARY ID:16597152
7. Hodgkinson S, Steyer J, Kaschka WP, Jandl M. Electroencephalographic Risk Markers of Suicidal Behaviour. In: Kaschka WP, Rujescu D. (eds). *Biological Aspects of Suicidal Behavior*. Adv. Biol. Psychiatry. Basel, Karger, 2016;30:101–109. <https://DOI.org/10.1159/000434743>
8. Graae F, Tenke C, Bruder G, Rotheram MJ, Piacentini J, Castro-Blanco D, Leite P, Towey J. Abnormality of EEG alpha asymmetry in female adolescent suicide attempters. *Biol. Psychiatry*. 1996;40:706–713. [https://DOI.org/10.1016/0006-3223\(95\)00493-9](https://DOI.org/10.1016/0006-3223(95)00493-9)
9. Russ MJ, Campbell SS, Kakuma T. EEG theta activity and pain insensitivity in self-injurious borderline patients. *Psychiatry Research*. 1999;89(3):201–214. <https://DOI.org/10.1177/1550059417692083>
10. Hunter AM, Leuchter AF, Cook IA, Abrams M. Brain functional changes (QEEG cordance) and worsening suicidal ideation and mood symptoms during antidepressant treatment. *Acta Psychiatr. Scand*. 2010;122(6):461–469. <https://DOI.org/10.1111/j.1600-0447.2010.01560.x>

11. Lee SM, Jang KI, Chae JH. Electroencephalographic Correlates of Suicidal Ideation in the Theta Band. *Clin. EEG Neurosci.* 2017;48(5):316–321. <https://DOI.org/10.1177/1550059417692083>
12. Weinberg I. The prisoners of despair: right hemisphere deficiency and suicide. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews.* 2000;24(8):799–815. [https://DOI.org/10.1016/S0149-7634\(00\)00038-5](https://DOI.org/10.1016/S0149-7634(00)00038-5)
13. Лапин И.А., Рогачева Т.А. Возможности когерентного анализа ЭЭГ для оценки суицидального риска при депрессиях. *Социальная и клиническая психиатрия.* 2018;28(2):30–38. eLIBRARY ID:35421387
Lapin IA, Rogacheva TA. Use of EEG coherence characteristics in evaluation of suicide risk in depression. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhatriya.* 2018;28(2):30–38. (In Russ.). eLIBRARY ID:35421387
14. Дамьянович ЕВ, Изнак ЕВ, Олейчик ИВ, Изнак АФ. Особенности ЭЭГ у девушек с несуицидальным самоповреждающим поведением в структуре эндогенных депрессий. *Психиатрия.* 2020;18(2):38–44. <https://DOI.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-38-44>
Damyanovich EV, Iznak EV, Oleichik IV, Iznak AF. EEG Features in Adolescent Females with Self-Injurious Behavior in Structure of Endogenous Depressions. *Psychiatry (Moscow).* 2020;18(2):38–44. (In Russ.). <https://DOI.org/10.30629/2618-6667-2020-18-2-38-44>
15. Иванов ОВ, Егоров АЮ. Агрессия и суицидальное поведение: нейропсихологические аспекты. *Неврологический вестник.* 2012;44(3):15–28. eLIBRARY ID: 17963405
Ivanov OV, Egorov AYU. Aggression and suicidal behavior: neuropsychological aspects. *Nevrologicheskiy vestnik.* 2012;44(3):15–28. (In Russ.). eLIBRARY ID: 17963405
16. Митрофанов АА. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). Москва. 2005:63.
Mitrofanov AA. Komp'yuternaya sistema analiza i topograficheskogo kartirovaniya elektricheskoy aktivnosti mozga s neyrometricheskim bankom EEG-dannykh (opisaniye i primeneniye). Moscow. 2005:63. (In Russ.).
17. Davidson RJ. Affective style and affective disorders: Perspectives from affective neuroscience. *Cognition & Emotion.* 1998;12(3):307–330. <https://DOI.org/10.1080/026999398379628>
18. Iznak AF, Iznak EV, Sorokin SA. Changes in EEG and Reaction Times during the Treatment of Apathetic Depression. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2013;43(1):79–83. <https://DOI.org/10.1007/s11055-012-9694-8>
Iznak AF, Iznak EV, Sorokin SA. Changes in EEG and Reaction Times during the Treatment of Apathetic Depression. *Neuroscience and Behavioral Physiology.* 2013;43(1):79–83. <https://DOI.org/10.1007/s11055-012-9694-8>
19. Gratz KL, Roemer L. The relationship between emotion dysregulation and deliberate self-harm among female undergraduate students at an urban commuter university. *Cognitive Behaviour Therapy.* 2008;37(1):14–25. <https://DOI.org/10.1080/16506070701819524>
20. Janis IB, Nock MK. Are self-injurers impulsive? Results from two behavioral laboratory studies. *Psychiatry Research.* 2009;169(3):261–267. <https://DOI.org/10.1016/j.psychres.2008.06.041>

Информация об авторах

Изнак Екатерина Вячеславовна, кандидат биологических наук, лаборатория нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-1445-863X

E-mail: ek_iznak@mail.ru

Дамьянович Елена Владиславовна, кандидат медицинских наук, лаборатория нейрофизиологии ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-0400-7096

E-mail: damjanov@iitp.ru

Левченко Надежда Сергеевна, младший научный сотрудник, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

E-mail: levchenko.psy@gmail.com

Олейчик Игорь Валентинович, доктор медицинских наук, отдел по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-8344-0620

E-mail: i.oleichik@mail.ru

Изнак Андрей Федорович, доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-3687-4319

E-mail: iznak@inbox.ru

Information about the authors

Ekaterina V. Iznak, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neurophysiology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-1445-863X

E-mail: ek_iznak@mail.ru

Elena V. Damyanovich, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Neurophysiology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-0400-7096

E-mail: damjanov@iitp.ru

Nadezhda S. Levchenko, Junior Researcher, Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

E-mail: levchenko.psy@gmail.com

Igor V. Oleichik, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Department of Endogenous Mental Disorders and Affective Conditions, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-8344-0620

E-mail: i.oleichik@mail.ru

Andrey F. Iznak, PhD, Dr. of Sci. (Biol.), Prof., Head of Laboratory of Neurophysiology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-3687-4319

E-mail: iznak@inbox.ru

Автор для корреспонденции/ Corresponding author

Изнак Екатерина Вячеславовна/Ekaterina V. Iznak

E-mail: ek_iznak@mail.ru

Дата поступления 10.06.2020 Received 10.06.2020	Дата рецензии 19.06.2020 Revised 19.06.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>

УДК 616.895.8; 616.895.1

Глутамат в сыворотке крови больных с расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством

Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А.

ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»
НИИ психического здоровья, Томск, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: вовлеченность глутаматергических нейротрансмиттерных систем в патогенез расстройств шизофренического спектра и биполярного аффективного расстройства (БАР) неоднократно доказана. Но на сегодняшний момент не существует доступных методов, позволяющих оценивать метаболизм глутамата у больных психическими расстройствами. **Цель работы:** представить различия уровня глутамата в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра, БАР и здоровых лиц. **Пациенты и методы:** в исследование включено 224 человека, из которых у 179 человек были диагностированы следующие психические заболевания: параноидная шизофрения, простая шизофрения, шизотипическое расстройство, острое полиморфное психотическое расстройство (ОППР), шизоаффективное расстройство и БАР. **Результаты:** в работе показано, что уровень глутамата у больных всех изучаемых групп, кроме ОППР, статистически значимо превышает таковой у здоровых лиц. У больных шизотипическим расстройством определено максимальное количество аминокислоты в сыворотке, в 1,6 раза превышающее значение у здоровых лиц. Значимые отличия в уровне глутамата выявлены у больных шизотипическим расстройством и ОППР ($p = 0,045$), а также у больных параноидной шизофренией ($p = 0,012$). Концентрация глутамата повышена у больных простой шизофренией в сравнении с параноидной ($p = 0,039$). Кроме того, выявлено увеличение глутамата по сравнению со здоровыми лицами у больных с непрерывным типом течения шизофрении ($p = 0,001$), с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом ($p = 0,021$) и у больных с длительностью шизофрении более 12 лет. Уровень глутамата у больных БАР показал значимые различия только с группой контроля. **Выводы:** концентрация глутамата в крови больных зависит от тяжести течения шизофрении и может являться дополнительным параклиническим критерием диагностики шизотипического расстройства.

Ключевые слова: шизофрения; шизотипическое расстройство; биполярное аффективное расстройство; глутамат; сыворотка крови.

Для цитирования: Серёгин А.А., Смирнова Л.П., Дмитриева Е.М., Васильева С.Н., Семке А.В., Иванова С.А. Глутамат в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра и биполярным аффективным расстройством. *Психиатрия*. 2020;18(3):22–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>

Конфликт интересов отсутствует

Glutamate Level's in Blood Serum of Patients with Schizophrenic Spectrum and Bipolar Affective Disorder

Seregin A.A., Smirnova L.P., Dmitrieva E.M., Vasil'eva S.N., Semke A.V., Ivanova S.A.

FSBSI «Tomsk National Research Medical Center», Russian Academy of Sciences, Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

RESEARCH

Summary

The objective: the involvement of glutamatergic neurotransmitter systems in the pathogenesis of schizophrenic spectrum disorders and BD has been repeatedly proven. But today, there are no methods available to evaluate the glutamate metabolism in patients with mental disorders. The paper presents differences in the level of glutamate in the blood serum of patients with a schizophrenic spectrum disorder, bipolar disorder, and healthy individuals. **Patients and methods:** the study included 224 people. 179 patients were presented with paranoid schizophrenia, simple schizophrenia, schizotypal disorder, acute polymorphic disorder, schizoaffective disorder and BD. **Results:** in this work shows that the level of glutamate in patients in all studied groups is statistically significantly higher than in healthy individuals, except for acute polymorphic psychotic disorder. Serum glutamate concentration in patients with schizotypal disorder is 1.6 times higher than in healthy individuals. The significant differences in glutamate levels were detected in patients with schizotypal disorder and OCD ($p = 0.045$), and patients with paranoid schizophrenia ($p = 0.012$). The concentration of glutamate is also increased in patients with simple schizophrenia compared to patients with paranoid schizophrenia ($p = 0.039$). In addition, it was observed a glutamate increase in healthy individuals compared in patients with a continuous course of schizophrenia ($p = 0.001$), in patients with an episodic course with progressive deficit ($p = 0.0211$) and in patients with a schizophrenia duration of more than 12 years. **Conclusions:** thus, the concentrations of glutamate in the blood serum of patients are depending on the severity of the course of schizophrenia and maybe an additional paraclinical criterion for the diagnosis of schizotypal disorder.

Keywords: schizophrenia; acute polymorphic disorder; bipolar affective disorder; glutamate; blood serum.

For citation: Seregin A.A., Smirnova L.P., Dmitrieva E.M., Vasil'eva S.N., Semke A.V., Ivanova S.A. Glutamate Level's in Blood Serum of Patients with Schizophrenic Spectrum and Bipolar Affective Disorder. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatryia)*. 2020;18(3): 22–31. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-22-31>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Глутамат является основным возбуждающим нейромедиатором в мозге млекопитающих и играет важную роль во многих когнитивных процессах и синаптической пластичности. Около 60% нейронов в головном мозге, включая все кортикальные пирамидные нейроны и таламические релейные нейроны, используют глутамат в качестве своего основного нейротрансмиттера. Большое число фактов указывает на то, что нарушения глутаматергической нейротрансмиссии играют важную роль в развитии многих психических расстройств, таких как шизофрения, биполярное аффективное расстройство (БАР), рекуррентное депрессивное расстройство и другие [1, 2].

Показано, что антагонисты N-метил-D-аспартат (NMDA) глутаматных рецепторов могут вызывать шизофренические симптомы у здоровых людей и усугублять симптомы у людей с шизофренией. Фенциклидин, кетамин и другие антагонисты NMDA-рецепторов у здоровых людей вызывают состояния, аналогичные шизофренической симптоматике, в течение длительного периода [3, 4]. Хотя клинические испытания препаратов агонистов NMDA-рецепторов на пациентах с шизофренией еще не проводились, предполагают, что их введение в курс терапии может быть эффективным дополнением, улучшающим течение заболевания [5]. Кроме того, нарушения функции NMDA-рецепторов коррелируют с мнестическими расстройствами и изменениями социального поведения, наблюдаемыми у больных шизофренией.

Эти факты легли в основу глутаматной гипотезы шизофрении, согласно которой болезнь характеризуется нарушением функций глутамат-/ГАМКергической нейротрансмиттерных систем мозга. Глутаматергическая гипотеза шизофрении связана с тем, что проведение глутаматного нейромедиаторного сигнала зависит не только от количества и активности компонентов глутаматергической системы — рецепторов и переносчиков глутамата, но и от изменений метаболизма глутамата [6].

Посмертные исследования содержания глутаматергических рецепторов в различных областях мозга больных шизофренией показали снижение плотности каинатных и NMDA-рецепторов в медиальной височной доле, лобной коре, гиппокампе и таламусе [7, 8].

Постмортальные исследования пациентов с БАР выявили снижение экспрессии субъединицы NMDAR NR1 в префронтальной коре [9] и снижение экспрессии некоторых субъединиц NMDA, AMPA и каинатных рецепторов в медиальной височной коре [10], хотя другое исследование тканей мозга показало, что метаболиты

ные глутаматные рецепторы mGluR2/3 и mGluR5, скорее всего, не вовлечены в патогенез БАР. Их экспрессия не изменялась в передней поясной извилине пациентов с БАР.

Помимо этого, авторы не обнаружили различий и с другими психическими расстройствами, такими как шизофрения и депрессия [11]. Однако полногеномные исследования ассоциации генов метаболитных и ионотропных глутаматных рецепторов (mGluR, NMDAR, AMPAR и др.) у больных БАР представили генетические доказательства того, что глутаматергическая нейротрансмиссия вовлечена в патофизиологию БАР [12]. Метаанализ исследований с использованием магнитно-резонансной спектроскопии также показал, что у пациентов с БАР выявлено увеличение содержания глутамата и глутамина в префронтальной [13] и лобной коре [14] по сравнению со здоровыми лицами.

Стоит отметить, что наше более раннее исследование также обнаружило в сыворотке крови белок z-1 субъединицы глутаматного NMDA-рецептора, что указывает на вероятное нарушение глутаматергической нейротрансмиссии у больных БАР [15].

На сегодняшний день доступны методы изучения глутаматергической нейротрансмиссии непосредственно в живом мозге путем расчета уровней глутамата, такие как магнитно-резонансная спектроскопия (МРС) и позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ)/однофотонная эмиссионная компьютерная томография (SPECT) и транскраниальная магнитная стимуляция парными импульсами (ppTMS).

Многие такие исследования обнаружили у больных шизофренией повышение уровня глутамата и глутамина во многих областях коры, включая префронтальную, височную, теменную и затылочную, а также повышение уровня глутамата в таламусе, префронтальной коре и передней поясной извилине [16].

Egerton и соавт. исследовали уровень глутамата в передней части поясной извилины и таламуса у пациентов с первым эпизодом шизофрении и шизоаффективного расстройства, ранее не получавших антипсихотическую лекарственную терапию. В результате авторы обнаружили, что более высокие уровни глутамата в передней части поясной извилины коры связаны с более тяжелыми психотическими симптомами при поступлении в стационар и более низкой вероятностью ремиссии через 4 недели после начала лечения амисульпиридом [17].

В нескольких исследованиях ПЭТ/SPECT было обнаружено, что кетамин — антагонист NMDA, обладающий быстрым антидепрессивным эффектом у пациентов с БАР, способствует снижению метаболизма глюкозы в мозге. Одно исследование показало, что изменения

метаболизма глюкозы в правом вентральном стриатуме и базальных ганглиях достоверно коррелировали с уменьшением депрессии. Кроме того, метаболизм глюкозы в субгенуальной передней части поясной извилины положительно коррелировал с процентным улучшением оценки по шкале депрессии Монтгомери–Асберга (MADRS) после инфузии кетамина [18].

Эти результаты доказывают, что кетамин способствует улучшению состояния пациентов с депрессией, способствуя нормализации глутаматергической нейротрансмиссии в областях мозга, участвующих в контроле настроения. Тем не менее на сегодняшний день нет однозначных представлений об изменениях в метаболизме глутамата при основных эндогенных психических расстройствах. Результаты исследований часто противоречат друг другу, так как многие факторы, в том числе и лекарственная терапия, могут влиять на уровень глутамата.

Таким образом, в представленной литературе убедительно показана вовлеченность глутаматергических нейротрансмиттерных систем в патогенез шизофрении и БАР. Но на сегодняшний момент не существует доступных методов, позволяющих оценивать метаболизм глутамата у больных психическими расстройствами. Методы функциональной МРТ до сих пор остаются очень дорогостоящими, не доступными для обследования больных в психиатрических стационарах. Однако существуют единичные работы, свидетельствующие о том, что изменение уровня глутамата в плазме психических больных отражает изменение его уровня в головном мозге [19]. Но тем не менее соответствующих методов до сих пор не существует. Поэтому целью нашего исследования являлось изучение концентрации глутамата в сыворотке крови больных с наиболее часто встречающимися расстройствами шизофренического спектра и БАР.

Определение уровня глутамата в доступном для диагностических целей материале — сыворотке крови, с использованием методики, легко воспроизводимой в большинстве клинических лабораторий, может послужить основой для разработки новых диагностических методов дифференциальной диагностики социально значимых психических расстройств [20, 21].

Связь выявленных изменений глутамата с клиническими характеристиками заболевания может послужить основой для разработки методик контроля эффективности проводимой терапии и прогноза течения болезни.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

В работе исследовали сыворотку крови 179 пациентов. Из них у 88 человек диагностирована параноидная шизофрения (F20.0), у 20 — простая шизофрения (F20.6), еще у 20 — шизотипическое расстройство (F21), у 13 — ОППР (F23), у 18 — шизоаффективное расстройство (F25). Последнюю группу составили 20 пациентов с БАР, поступивших в стационар с текущим

Таблица 1. Демографические данные и клиническая характеристика исследуемых групп

Table 1. Demographic and clinical characteristics of studied groups of patients

Код диагноза по МКБ-10/Code in ICD 10	Пол, ж/м/ф:m, %	Возраст/ Age Me [Q25; Q75]	Длительность, лет/Duration of illness, years Me [Q25; Q75]
Контроль/Control	50/50	32 [24; 46]	–
F20.0	41/59	29 [23; 44]	5 [2; 13]
F20.6	40/60	32 [23; 43]	10 [4; 15]
F21	35/65	26 [23; 34]	5 [4; 11]
F23	55/45	23 [21; 25]	0,5 [1; 1]
F25	72/28	32 [24; 33]	1 [1; 5]
F31	55/45	44 [26; 58]	4 [1; 11]

депрессивным эпизодом, при этом 20% (4 человека) больных имели легкую степень тяжести депрессивного эпизода и по 40% (по 8 человек) — умеренную и тяжелую степень тяжести (без психотических симптомов) депрессивного эпизода. Группу контроля составили 45 психически и соматически здоровых лиц, сопоставимых по полу и возрасту с исследуемой группой.

Демографические характеристики представлены в табл. 1.

Общую группу пациентов с шизофренией в зависимости от длительности заболевания разбили на три подгруппы: 1–3 года — 36 человек, 4–11 лет — 37 человек, 12 лет и более — 35 человек.

Группа больных параноидной шизофренией дополнительно было разбита на подгруппы по типу течения: F20.00 — непрерывный тип течения (26 человек), F20.01 — эпизодическое с нарастающим дефектом (19 человек), F20.02 — эпизодическое со стабильным дефектом (24 человека), F20.09. — период наблюдения менее года (19 человек).

Критериями не включения для всех обследуемых лиц являлось наличие острых и хронических инфекционных, воспалительных, аутоиммунных заболеваний, а также острых инфекционных заболеваний менее чем за 4 недели до начала исследования.

Исследование проведено с соблюдением протокола, утвержденного комитетом по биомедицинской этике НИИ психического здоровья, и в соответствии с Хельсинской декларацией для экспериментов, включающих людей. Все больные и испытуемые из контрольной группы дали информированное согласие на участие в клиническом исследовании.

Диагнозы были выставлены врачами-психиатрами клиник НИИ психического здоровья Томского НИМЦ РАН в соответствии с международным классификатором МКБ-10. Все больные проходили курс лечения в отделении эндогенных расстройств и в отделении аффективных состояний клиник НИИ психического здоровья.

Лабораторное обследование проводилось при поступлении в клинику до назначения фармакотерапии.

Взятие крови осуществляли утром натощак с использованием пробирок типа Vacuette с активатором образования сгустка для выделения сыворотки. Для отделения сыворотки крови от форменных элементов пробирку с кровью центрифугировали при 2000 g 20 мин в центрифуге с охлаждением до +4 °C Orto Alresa Digicen 21R (Испания).

Определение глутамата в сыворотке крови проводилось с помощью набора «Glutamat Assay Kit» фирмы BioVision Research Products, Mountain, USA. Набор «Glutamat Assay Kit» обладает высокой чувствительностью определения количества глутамата в различных образцах. Концентрацию глутаминовой аминокислоты в образцах сыворотки выражали в нмоль/мл.

Статистическую обработку результатов исследования проводили на персональном компьютере с использованием пакета прикладных статистических программ STATISTICA 8.0. Результаты были проверены на нормальность распределения при помощи критерия Колмогорова–Смирнова. Для анализа двух нормально распределенных независимых групп использовали критерий Стьюдента. Для анализа трех и более неза-

висимых групп, имеющих нормальное распределение, применяли односторонний дисперсионный анализ (ANOVA).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам изучения уровня глутамата в сыворотке крови было показано, что уровень глутамата во всех изучаемых группах больных, кроме ОППР, статистически значимо превышал таковой у здоровых лиц ($11,8 \pm 5,2$ нмоль/мл). На рис. 1 представлено распределения средних концентраций значений глутамата в сыворотке крови больных шизофренией, расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц. Минимальные значения глутамата из всех обследованных групп больных оказались у больных ОППР ($14,75 \pm 2,37$ нмоль/мл). Уровень значимости различий концентраций нейромедиатора у этих больных со здоровыми лицами оказался достаточно близким к достоверному ($p = 0,067$). Тем не менее выявлены достоверные различия между содержанием глутамата у больных ОППР и шизотипическим расстройством, у которых выявлено максимальное количество аминокислоты в сыворотке ($p = 0,045$).

Между остальными исследуемыми группами больных с различной нозологией не обнаружено статистически значимых различий. Следует отметить, что общая группа больных шизофренией показала достаточно средние значения уровня глутамата с большим разбросом ($16,05 \pm 8,06$ нмоль/мл). На этом фоне интересен факт более высоких значений у больных шизоаффективным и острым полиморфным психотическим расстройствами. В дальнейшем мы разбили общую группу больных шизофренией на две группы с разными формами шизофрении: параноидная шизофрения и простая шизофрения. На рис. 2 представлен график распределения средних значений глутамата в сыворотке крови больных разными типами течения шизофрении и БАР.

Уровень глутамата у здоровых лиц статистически значимо отличается от больных во всех группах: БАР ($p = 0,002$), простой шизофрении ($p = 0,0005$) и больных параноидной шизофренией ($p = 0,016$). Между концентрацией глутамата у больных шизофренией обеих форм и БАР ($16,38 \pm 4,62$ нмоль/мл) статистически значимых различий не выявлено. Обращает на себя внимание, что в этой группе больных эндогенными психическими расстройствами максимальное содержание аминокислоты выявлено у больных простой шизофренией ($18,14 \pm 6,8$ нмоль/мл), и различия с параноидной формой — значимы ($p = 0,039$). Простая шизофрения отличается ведущей негативной симптоматикой, частыми депрессивными синдромами, характеризуется отсутствием ремиссий и слабым ответом на терапию. Полученный нами результат характеризует глутамат как патогенетический фактор простой шизофрении и говорит о более выраженном нарушении глутамат-

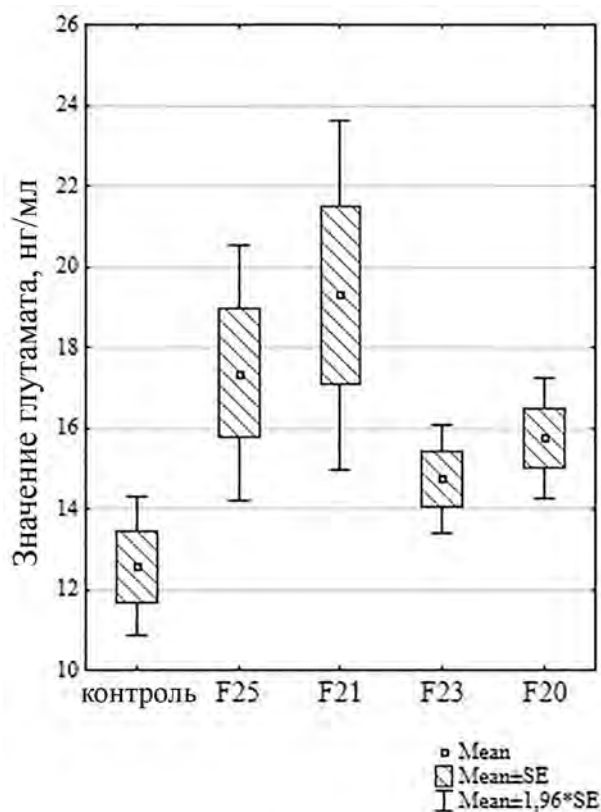


Рис. 1. Распределение средних значений концентрации глутамата в сыворотке крови больных расстройствами шизофренического спектра и здоровых лиц. F25 — шизоаффективное расстройство, F21 — шизотипическое расстройство, F23 — острое полиморфное психотическое расстройство, F20 — шизофрения, общая группа

Fig. 1. Distribution of mean value of serum glutamate level in patients with schizophrenia spectrum disorders and healthy control

ергической нейротрансмиссии при этой форме шизофрении.

Для наглядности мы вынесли средние значения концентрации глутамата во всех группах, включенных в исследование, на один рисунок. На рис. 3 видно, что самый низкий уровень глутамата у здоровых лиц и его среднее значение расположены гораздо ниже всех остальных. Также показательно, что у больных шизотипическим расстройством отмечается самый высокий уровень глутамата в сыворотке крови ($18,85 \pm 6,86$ нмоль/мл), в 1,6 раза превышающий контрольные значения ($p = 0,0003$). Этот показатель превосходит даже значение глутамата у больных простой шизофренией, но эта разница статистически незначима. Интересен факт, что минимальная концентрация глутамата из всех исследуемых нозологий наблюдается у больных параноидной шизофренией ($14,75 \pm 2,37$ нмоль/мл), и этот показатель значимо отличается от уровня глутамата при шизотипическом расстройстве ($p = 0,012$).

Возникает закономерный вопрос, почему максимальное увеличение количества глутамата выявлено

именно у больных шизотипическим расстройством? У этих больных в нашем исследовании отмечен более высокий балл по кластеру «негативные симптомы» и «депрессии», уровень которой достигал «выше среднего значения». В клинике шизотипического расстройства депрессия играет значимую роль. Возможно, что максимально высокая концентрация глутамата в сыворотке крови сопряжена именно с наличием депрессивной симптоматики в клинической картине болезни. Но молекулярные механизмы выявленных изменений еще предстоит выяснить. Литературные данные также подтверждают роль глутаматергической системы в развитии депрессии: выявлено увеличение концентрации глутамата в плазме, сыворотке и спинномозговой жидкости, а также изменение в пропорции глутамат/глутамин [22]. Это согласуется с полученными нами результатами и позволяет предположить, что нарушение глутаматергической нейротрансмиссии непосредственно связано с патогенетическими процессами формирования негативной и депрессивной симптоматики. Надо отметить, что полученные ранее нашим кол-

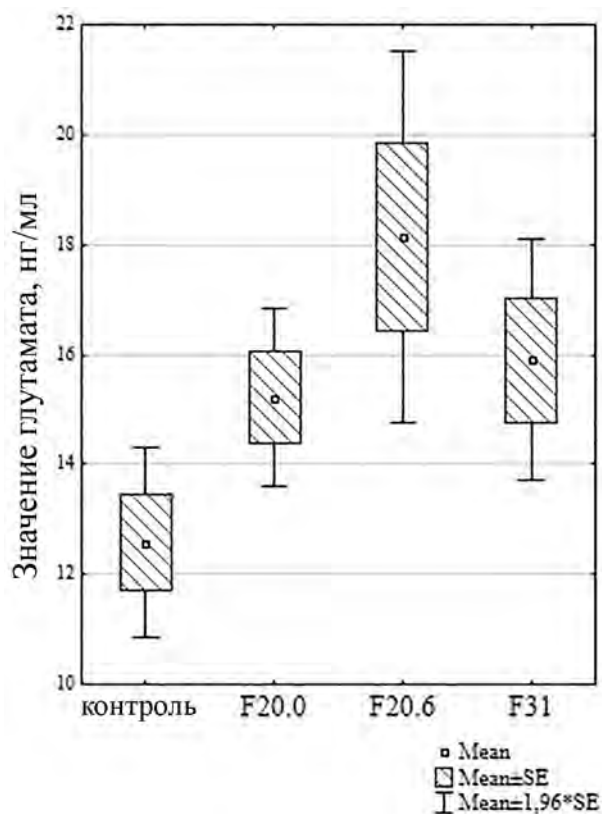


Рис. 2. Распределение средних значений глутамата в сыворотке крови здоровых лиц, больных БАР, простой и параноидной формой шизофрении. F20.0 — параноидная шизофрения, F20.6 — простая шизофрения, F31 — биполярное аффективное расстройство

Fig. 2. Distribution of mean value of serum glutamate level in control and patients with BAD, simple and paranoid schizophrenia

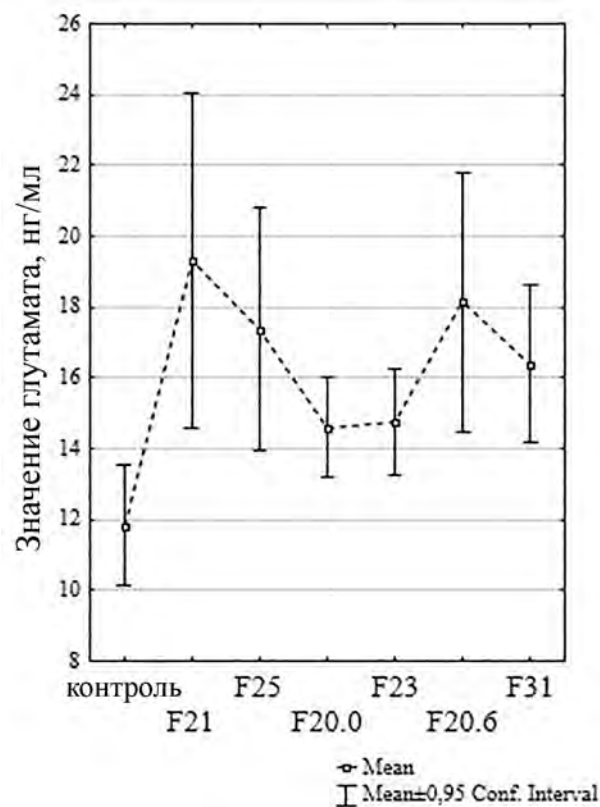


Рис. 3. Распределение средних значений глутамата в сыворотке крови всех исследуемых групп. F21 — шизотипическое расстройство, F25 — шизоаффективное расстройство, F20.0 — параноидная шизофрения, F23 — острое полиморфное психотическое расстройство, F20.6 — простой тип шизофрении, F31 — биполярное аффективное расстройство

Fig. 3. Distribution of mean value of serum glutamate level in all examined patients (F21, F25, F20.0, F23, F20.6, F31 on ICD 10)

Таблица 2. Различия в количестве глутамата в сыворотке больных разными типами течения параноидной шизофрении и здоровых лиц**Table 2.** Differences in serum glutamate level in patients with different types of paranoid schizophrenia evolution

Код диагноза по МКБ-10/ ICD 10 code of diagnosis	Среднее $\pm$ SD/Mean $\pm$ SD	F20.00 p-value	F20.01 p-value	F20.02 p-value	F20.09 p-value
Контроль/Control	11,8 $\pm$ 5,2	0,001	0,021	0,184	0,064
F20.00	17,8 $\pm$ 8,0	–		0,072	0,360
F20.01	16,3 $\pm$ 7,1	0,597	–	0,280	0,738
F20.02	13,8 $\pm$ 5,7	0,072	0,280	–	0,515
F20.09	15,3 $\pm$ 8,1	0,360	0,738	0,515	–

лективом результаты на других больных, на основании которых был получен патент по способу диагностики шизотипического расстройства, практически полностью подтвердились на другой выборке пациентов [23].

На следующем этапе работы было решено посмотреть зависимость количества глутамата в сыворотке крови от типа течения шизофрении. Вся группа больных параноидной шизофренией была разбита на 4 подгруппы: с непрерывным типом течения, с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом, с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом и больных шизофренией с периодом наблюдения менее года (табл. 2). Необходимо отметить, что значимая разница в уровне глутамата со здоровыми лицами была выявлена только у двух групп: у больных с непрерывным типом течения шизофрении ($17,8 \pm 8,0$ нмоль/мл, $p = 0,001$) и с эпизодическим типом течения с нарастающим дефектом ($16,3 \pm 7,1$ нмоль/мл, $p = 0,021$). При этом минимальное значение глутамата оказалось у больных параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом ($13,8 \pm 5,7$ нмоль/мл).

Разница между всеми включенными в исследование группами больных не выявила достоверных различий, хотя показала тенденцию к зависимости концентрации глутамата от степени тяжести течения болезни, но даже в случае больных с непрерывным типом течения и больных со стабильным дефектом оставалась недостоверной ($p = 0,072$).

На последнем этапе работы было решено посмотреть изменение концентрации глутамата в сыворотке крови всех больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания. Динамика изменения количества глутамата в сыворотке при шизофрении представлена на рис. 4. Прослеживается увеличение концентрации глутамата с увеличением длительности шизофрении. Группа больных с длительностью заболевания 12 лет и более имела максимальное количество глутамата ($17,23 \pm 7,3$ нмоль/мл) и значимые отличия с группой здоровых лиц ($p = 0,0006$), и с группой больных шизофренией с длительностью заболевания до 3 лет ($p = 0,007$).

Эти результаты позволяют предположить, что с увеличением продолжительности заболевания нарушения глутаматергической нейротрансмиссии усугубляются. То же самое можно сказать и про ухудшение клинической картины заболевания, так как группа больных

параноидной шизофренией с эпизодическим типом течения со стабильным дефектом не показала достоверных различий с контрольной группой лиц. Таким образом, эти результаты могут служить основой для формирования прогноза развития заболевания.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам определения количества глутамата в сыворотке крови было показано, что его уровень у больных расстройствами шизофренического спектра

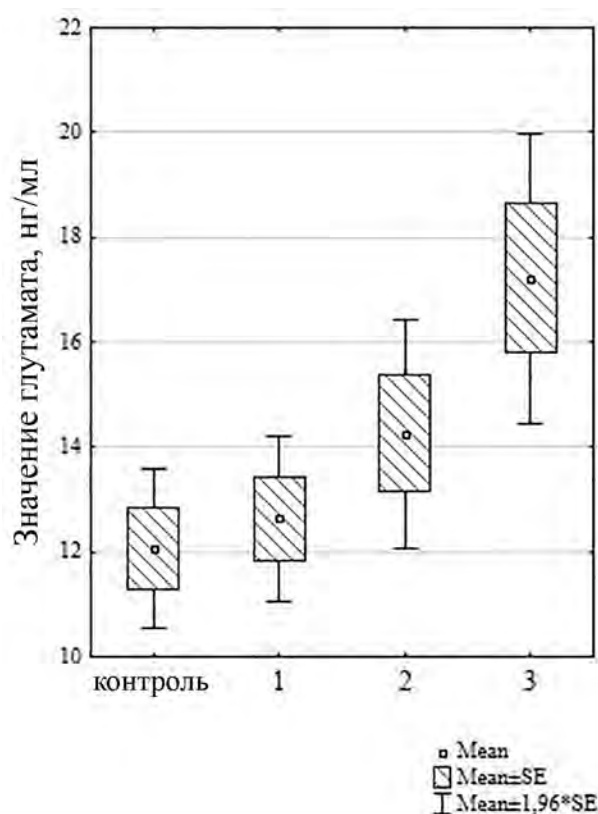


Рис. 4. Распределение средних значений глутамата в сыворотке крови больных шизофренией в зависимости от длительности заболевания: 1-я группа — 3 года, 2-я группа — 4–11 лет, 3-я группа — от 12 лет

Fig. 4. Distribution of mean value of serum glutamate level in patients with schizophrenia depending of illness duration: 1st group — up to 3 years, 2nd group — from 4 to 11 years, 3rd group — 12 years+

и БАР, за исключением ОППР, значимо выше, чем в группе здоровых лиц. Однако между исследуемыми группами больных с разной нозологией и разным типом течения шизофрении обнаружено всего несколько статистически значимых различий: только между группами больных шизотипическим и острым полиморфным психотическим расстройствами и больных простой и параноидной шизофренией. Объяснение этого факта позволяет обратиться к довольно давней концепции единого психоза Целера–Гризингера–Неймана, согласно которой, разные психические заболевания не являются, строго говоря, самостоятельными заболеваниями, а представляют собой частные проявления и разновидности общего единого психоза. По наблюдениям многих экспертов, заболевания, относимые к различным спектрам психических расстройств, характеризуются в ряде случаев нечеткостью разделяющих их границ и схожей симптоматикой, затрудняющей дифференциальную диагностику, особенно на ранних этапах проявления болезни. Генетические исследования также подтверждают, что шизофренические синдромы составляют с аффективными единый спектр расстройств, распространяющийся не только на психотические, но и на непсихотические проявления заболеваний [24]. В недавнем исследовании большая международная команда «Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium» выявила 114 конкретных местоположений в геноме человека, которые способствуют риску развития как шизофрении, так и биполярного расстройства, и четыре области генома, которые вносят вклад в различия в биологии этих двух расстройств [25]. Также авторы обнаружили, что у пациентов с психозом, страдающих биполярным расстройством, вероятно, в среднем более высокий генетический риск развития шизофрении, чем у пациентов с биполярным расстройством без психоза. Эти факты указывают на то, что многие психические расстройства шизофренического и аффективного спектра, вероятно, имеют много общего в патогенетических механизмах, что и обуславливает схожесть симптоматики, однако на современном этапе нельзя однозначно говорить о «едином психозе», и вопросы этиологии и патогенеза заболеваний с нарушением глутаматергической нейротрансмиссии до сих пор остаются открытым.

Также в работе максимальная концентрация глутамата выявлена у больных шизотипическим расстройством ($18,85 \pm 6,86$ нмоль/мл), которая в 1,6 раза превышала значения здоровых лиц ($p = 0,0003$). Несколько ниже оказалась концентрация нейротрансмиттера у больных простой шизофренией ($18,14 \pm 6,8$ нмоль/мл). Можно предположить, что увеличение концентрации глутамата в сыворотке крови связано с высоким уровнем депрессии у этих больных. В ряде исследований при различных видах депрессивных состояний было выявлено не только увеличение концентрации глутамата в плазме, как отмечалось выше, но и в спинномозговой жидкости [26]. Также, по данным некоторых исследований, концентрация глутамата положительно коррелирует с тяжестью депрессии [27]. Генетические

исследования также подтверждают роль глутаматергической нейротрансмиссии в патогенезе депрессий [28]. Однако механизмы этого явления, как и этиология и патогенез депрессии на сегодняшний день остаются трудной задачей и требуют дальнейшего изучения [29]. Наличие достоверных различий уровня глутамата в сыворотке крови больных некоторыми расстройствами шизофренического спектра, в том числе и разными формами шизофрении, говорит в первую очередь о разности их патогенетических картин.

Таким образом, концентрация глутамата в сыворотке крови больных эндогенными психическими расстройствами может служить простым и доступным лабораторным маркером нарушения глутаматергической нейротрансмиссии у этих больных. Полученные нами результаты представляют основу для выявления роли глутамата в патогенезе развития расстройств шизофренического спектра и БАР и могут стать дополнительным параклиническим критерием диагностики шизотипического расстройства. Возможно, выявленные достоверные различия между исследованными группами больных могут послужить основой для разработки лабораторных методов или панелей дифференциальной диагностики психических расстройств. Кроме того, выявлено, что уровень глутамата зависит от степени тяжести течения шизофрении, и, вероятно, на основе этого можно будет построить прогноз развития заболевания.

Работа поддержана грантом РФ № 18-15-00053 «Поиск периферических маркеров, ассоциированных с нарушением миелинизации головного мозга и патогенезом заболевания при шизофрении» 2018–2020 гг.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Ohgi Y, Futamura T, Hashimoto K. Glutamate signaling in synaptogenesis and NMDA receptors as potential therapeutic targets for psychiatric disorders. *Curr. Mol. Med.* 2015;15:206–221. <https://DOI:10.2174/1566524015666150330143008>
- Li CT, Lu CF, Lin HC, Huang YZ, Juan CH, Su TP, Bai YM, Chen MH, Lin WC. Cortical inhibitory and excitatory function in drug-naïve generalized anxiety disorder. *Brain Stimul.* 2017;10(3):604–608. <https://DOI:10.1016/j.brs.2016.12.007>
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers MB Jr, Charney DS. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch. Gen. Psychiatry.* 1994;51:199–214. DOI:10.1001/archpsyc.1994.03950030035004
- Javitt DC. Negative schizophrenic symptomatology and the PCP (phencyclidine) model of schizophrenia. *Hillside. J. Clin. Psychiatry.* 1987;(9):12–35.
- Javitt DC, Zukin SR, Heresco-Levy U, Umbricht D. Has an angel shown the way? Etiological and therapeutic implications of the PCP/NMDA model of

- schizophrenia. *Schizophr. Bull.* 2012;(38):958–966. <https://DOI:10.1093/schbul/sbs069>
6. Бурбаева ГШ, Бокша ИС, Стародубцева ЛИ, Савушкина ОК, Терешкина ЕБ, Турищева МС, Прохорова ТА, Воробьева ЕА, Морозова МА. Нарушение метаболизма глутамата при шизофрении. *Вестник Российской академии медицинских наук.* 2007;3:19–24.
Burbaeva GSh, Boksha IS, Starodubceva LI, Savushkina OK, Tereshkina EB, Turishheva MS, Prohorova TA, Vorob'eva EA, Morozova MA. Narushenie metabolizma glutamata pri shizofrenii. *Vestnik Rossijskoj akademii medicinskih nauk.* 2007;3:19–24. (In Russ.).
7. Toru M, Kurumaji A, Ishimaru M. Excitatory amino acids: implications for psychiatric disorders research. *Life Sci.* 1994;(55):1683–1699.
8. Kerwin R, Patel S, Meldrum B. Quantitative autoradiographic analysis of glutamate binding sites in the hippocampal formation in normal and schizophrenic brain post mortem. *Neuroscience.* 1990;(39):25–32.
9. Beneyto M, Meador-Woodruff JH. Lamina-specific abnormalities of NMDA receptor-associated postsynaptic protein transcripts in the prefrontal cortex in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology.* 2008;(33):2175–2186. <https://DOI:10.1038/sj.npp.1301604>
10. Beneyto M, Kristiansen LV, Oni-Orisan A, McCullumsmith RE, Meador-Woodruff JH. Abnormal glutamate receptor expression in the medial temporal lobe in schizophrenia and mood disorders. *Neuropsychopharmacology.* 2007;(32):1888–1902. <https://DOI:10.1038/sj.npp.1301312>
11. Matosin N, Fernandez-Enright F, Frank E, Deng C, Wong J, Huang XF, Newell KA. Metabotropic glutamate receptor mGluR2/3 and mGluR5 binding in the anterior cingulate cortex in psychotic and non-psychotic depression, bipolar disorder and schizophrenia: implications for novel mGluR-based therapeutics. *J. Psychiatry Neurosci.* 2014;(39):407–416. <https://DOI:10.1503/jpn.130242>
12. Blacker CJ, Lewis CP, Frye MA, Veldic M. Metabotropic glutamate receptors as emerging research targets in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 2017;(257):327–337. <https://DOI:10.1016/j.psychres.2017.07.059>
13. Gigante AD, Bond DJ, Lafer B, Lam RW, Young LT, Yatham LN. Brain glutamate levels measured by magnetic resonance spectroscopy in patients with bipolar disorder: a meta-analysis. *Bipolar Disord.* 2012;(14):478–487. <https://DOI:10.1111/j.1399-5618.2012.01033.x>
14. Chitty KM, Lagopoulos J, Lee RS, Hickie IB, Hermens DF. A systematic review and meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy and mismatch negativity in bipolar disorder. *Eur. Neuropsychopharmacol.* 2013;(23):1348–1363. <https://DOI:10.1016/j.euroneuro.2013.07.007>
15. Логинова ЛВ, Смирнова ЛП, Серёгин АА, Дмитриева ЕМ, Мазин ЕВ, Симуткин ГГ. К вопросу поиска биомаркеров при биполярном аффективном расстройстве. *Вестник Уральской медицинской академической науки.* 2014;3(49):139–141.
Loginova LV, Smirnova LP, Serjogin AA, Dmitrieva EM, Mazin EV, Simutkin GG. K voprosu poiska biomarkjorov pri bipoljarnom affektivnom rasstrojstve. *Vestnik Ural'skoj medicinskoj akademicheskoy nauki.* 2014;3(49):139–141. (In Russ.).
16. Merritt K, Egerton A, Kempton MJ, Taylor MJ, McGuire PK. Nature of glutamate alterations in schizophrenia: a meta-analysis of proton magnetic resonance spectroscopy studies. *JAMA Psychiatry.* 2016;(73):665–674. <https://DOI:10.1001/jamapsychiatry.2016.0442>
17. Egerton A, Broberg BV, Van Haren N, Merritt K, Barker GJ, Lythgoe DJ, Perez-Iglesias R, Baandrup L, Düring SW, Sendt KV, Stone JM, Rostrup E, Sommer IE, Glenthøj B, Kahn RS, Dazzan P, McGuire P. Response to initial antipsychotic treatment in first episode psychosis is related to anterior cingulate glutamate levels: a multicentre (1)H-MRS study (OPTiMiSE). *Mol. Psychiatry.* 2018;(23):2145–2155. <https://DOI:10.1038/s41380-018-0082-9>.
18. Nugent AC, Diazgranados N, Carlson PJ, Ibrahim L, Luckenbaugh DA, Brutsche N, Herscovitch P, Drevets WC, Zarate CA Jr. Neural correlates of rapid antidepressant response to ketamine in bipolar disorder. *Bipolar Disord.* 2014;(16):119–128. <https://DOI:10.1111/bdi.12118>
19. Altamura CA, Mauri MC, Ferrara A, Moro AR, D'Andrea G, Zamberlan F. Plasma and platelet excitatory amino acids in psychiatric disorders. *Am. J. Psychiatry.* 1993;150(11):1731–1733.
20. Семке АВ, Ветлугина ТП, Иванова СА, Рахмазова ЛД, Гуткевич ЕВ, Лобачева ОА, Корнетова ЕГ. Биопсихосоциальные основы и адаптационно-компенсаторные механизмы шизофрении в регионе Сибири. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2009;5(56):15–20.
Semke AV, Vetlugina TP, Ivanova SA, Rahmazova LD, Gutkevich EV, Lobacheva OA, Kornetova EG. Biopsichosocial'nye osnovy i adaptacionno-kompensatornye mehanizmy shizofrenii v regione Sibiri. *Sibirskij vestnik psihiatrii i narkologii.* 2009;5(56):15–20. (In Russ.).
21. Семке АВ, Федоренко ОЮ, Лобачева ОА, Рахмазова ЛД, Корнетова ЕГ, Смирнова ЛП, Микилев ФФ, Щигорева ЮГ. Клинические, эпидемиологические и биологические предпосылки адаптации больных шизофренией как основа персонализированного подхода к антипсихотической терапии. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2015;3(88):19–25.
Semke AV, Fedorenko OJu, Lobacheva OA, Rahmazova LD, Kornetova EG, Smirnova LP, Mikilev FF, Shhigoreva JuG. Klinicheskie, jepidemiologicheskie i biologicheskie predposylki adaptacii bol'nyh shizofreniej kak osnova personificirovannogo podhoda k

- antipsihoticheskoj terapii. *Sibirskij vestnik psikiatrii i narkologii*. 2015;3(88):19–25. (In Russ.).
22. Inoshita M, Umehara H, Watanabe SY, Nakataki M, Kinoshita M, Tomioka Y, Tajima A, Numata S, Ohmori T. Elevated peripheral blood glutamate levels in major depressive disorder. *Neuropsych. Dis. & Treat.* 2018;(14):945–953. <https://DOI:10.2147/NDT.S159855>
 23. Смирнова ЛП, Логинова ЛВ, Иванова СА, Дмитриева ЕМ, Серёгин АА, Микилев ФФ, Семке АВ, Бохан НА. Лабораторный способ диагностики шизотипического расстройства. *Пат. № 2569741 Российская Федерация G01N 33/50*. 2014148200/15; опублик. 27.11.2015. Smirnova LP, Loginova LV, Ivanova SA, Dmitrieva EM, Serjogin AA, Mikilev FF, Semke AV, Bohan NA. Laboratornyj sposob diagnostiki shizotipicheskogo rasstrojstva. *Pat. № 2569741 Rossijskaja Federacija G01N 33/50*. 2014148200/15; opubl. 27.11.2015.
 24. Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, Sullivan PF, Sklar P. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 2009;460(7256):748–752. <https://DOI:10.1038/nature08185>
 25. Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Electronic address: douglas.ruderfer@vanderbilt.edu; Bipolar Disorder and Schizophrenia Working Group of the Psychiatric Genomics Consortium. Genomic Dissection of Bipolar Disorder and Schizophrenia, Including 28 Subphenotypes. *Cell*. 2018;173(7):1705–1715.e16. <https://DOI:10.1016/j.cell.2018.05.046>
 26. Levine J, Panchalingam K, Rapoport A, Gershon S, McClure RJ, Pettegrew JW. Increased cerebrospinal fluid glutamine levels in depressed patients. *Biol. Psychiatry*. 2000;47(7):586–593.
 27. Лосенков ИС, Бойко АС, Левчук ЛА, Симуткин ГГ, Бохан НА, Иванова СА. Глутамат сыворотки крови у больных депрессивными расстройствами как потенциальный периферический маркер прогноза эффективности терапии. *Нейрохимия*. 2018;35(4):359–366. Losenkov IS, Bojko AS, Levchuk LA, Simutkin GG, Bohan NA, Ivanova SA. Glutamat syvorotki krvi u bol'nyh depressivnymi rasstrojstvami kak potencial'nyj perifericheskij marker prognoza jeffektivnosti terapii. *Nejrohimiya*. 2018;35(4):359–366. (In Russ.).
 28. Lee PH, Perlis RH, Jung JY, Byrne EM, Rueckert E, Siburian R, Haddad S, Mayerfeld CE, Heath AC, Pergadia ML, Madden PA, Boomsma DI, Penninx BW, Sklar P, Martin NG, Wray NR, Purcell SM, Smoller JW. Multi-locus genome-wide association analysis supports the role of glutamatergic synaptic transmission in the etiology of major depressive disorder. *Transl. Psychiatry*. 2012;(2):184. <https://DOI:10.1038/tp.2012.95>
 29. Корнетов АН. Онтогенетические аспекты депрессивных расстройств. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2003;103(8):80–81. Kornetov AN. Ontogeneticheskie aspekty depressivnyh rasstrojstv. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2003;103(8):80–81. (In Russ.).

Сведения об авторах

Серёгин Александр Александрович, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия

E-mail: apocalips1991@mail.ru

Смирнова Людмила Павловна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0003-0083-9124

E-mail: lpsmirnova@yandex.ru

Дмитриева Елена Михайловна, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0003-0914-5727

E-mail: lena-312tom@yandex.ru

Васильева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-0939-0856

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Семке Аркадий Валентинович, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-8698-0251

E-mail: asemke@mail.ru

Иванова Светлана Александровна, профессор, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Томский национальный исследовательский медицинский центр РАН», Научно-исследовательский институт психического здоровья, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0001-7078-323X

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Information about the authors

Aleksandr A Seregin, FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia

E-mail: apocalips1991@mail.ru

Ljudmila P. Smirnova, PhD, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0003-0083-9124

E-mail: lpsmirnova@yandex.ru

Elena M. Dmitrieva, FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0003-0914-5727

E-mail: lena-312tom@yandex.ru

Svetlana N. Vasil'eva, PhD, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-0939-0856

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Arkadij V. Semke, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-8698-0251

E-mail: asemke@mail.ru

Svetlana A. Ivanova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Tomsk National Research Medical Center of the Russian Academy of Sciences", Mental Health Research Institute, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0001-7078-323X

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Смирнова Людмила Павловна/Ljudmila P. Smirnova

E-mail: lpsmirnova@yandex.ru

Дата поступления 27.04.2020
Received 27.04.2020

Дата рецензии 19.05.2020
Revised 19.05.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-32-41>

УДК 616.89-008

Кто обращается к психиатру с запросом на изменение пола: результаты 30-летнего исследования

Дьяченко А.В.^{1,2}, Бухановская О.А.^{1,2}, Солдаткин В.А.², Перехов А.Я.²

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

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

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Резюме

Обоснование: несмотря на существенное повышение спроса на проведение мероприятий по изменению пола, наблюдаемое в течение последних нескольких лет, механизмы увеличения числа трансгендеров довольно редко подвергаются изучению. **Цель:** анализ частоты и структуры обращаемости пациентов с запросом на выдачу справки об изменении пола. **Материал:** исследовано 179 медицинских карт пациентов, обратившихся с запросом на выдачу справки об изменении пола в лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС» в период с 1991 по 2020 г. **Методы:** клинический, математический, статистический. **Результаты:** в течение последнего десятилетия выявлено повышение случаев обращения пациентов, стремящихся к изменению пола, по сравнению с 2000–2009 гг. В основном это происходит за счет значительного увеличения числа больных с расстройствами шизофренического спектра и нарушениями половой идентификации по сравнению с предшествующими двумя десятилетиями. Выявлена связь между повышением частоты встречаемости нарушений половой идентификации при эндогенных заболеваниях и современной информационной средой. **Выводы:** есть основания полагать, что выявленное изменение частоты и клинической структуры обращаемости с запросом на изменение пола обусловлено социальным патоморфозом расстройств шизофренического спектра. Высказана основанная на установленных закономерностях точка зрения о необходимых мерах по совершенствованию помощи лицам, страдающим расстройствами половой идентификации. Эти меры, учитывая медико-социальный дуализм проблемы, должны базироваться в равной степени на естественно-научной реальности, клинической доказательности, идеях гуманизма и правовых нормах демократического светского общества.

Ключевые слова: расстройства шизофренического спектра; шизофрения; смена пола; транссексуализм; трансгендерность.

Для цитирования: Дьяченко А.В., Бухановская О.А., Солдаткин В.А., Перехов А.Я. Кто обращается к психиатру с запросом на изменение пола: результаты 30-летнего исследования. *Психиатрия*. 2020;18(3):32–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-32-41>

Конфликт интересов отсутствует

Who Submits a Request to the Psychiatrist for a Gender Change: Results of a 30-Year Study

Dyachenko A.V.^{1,2}, Bukhanovskaya O.A.^{1,2}, Soldatkin V.A.², Perekhov A.Y.²

¹Medical and Rehabilitation Research Center "PHOENIX", Rostov-on-Don, Russia

²Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Rostov State Medical University, Ministry of Health of Russia, Rostov-on-Don, Russia

RESEARCH

Summary

Background: despite the significant increase in demand for gender change interventions observed over the past few years, the mechanisms for increasing the number of transgender people are rarely studied. **The Aim:** to analyze the frequency and structure of patients' requests for a certificate of gender change. **Material:** 179 medical records of patients who applied for a certificate of gender change in the Medical and Rehabilitation Research center "PHOENIX" during the period from 1991 to 2020. **Materials and Methods:** clinical, mathematical, statistical. **Results:** over the past decade, there has been an increase in cases of patients seeking to change their gender compared to the period from 2000 to 2009. Basically, this increase is due to a marked increase of the number of patients with schizophrenic spectrum disorders with sexual identification disorders compared to the previous two decades. The connection between the increased frequency of sexual identification disorders in endogenous diseases and the modern information environment is revealed. **Conclusions:** it seems that the revealed change in the frequency and clinical structure of requests for sex change is due to the social pathomorphosis of schizophrenic spectrum disorders. A point of view based on established regularities is expressed by the necessary measures to improve assistance to persons suffering from sexual identification disorders. These measures, taking into account the medical and social dualism of the problem, should be based equally on natural-scientific reality, clinical evidence, ideas of humanism and legal norms of a democratic secular society.

Keywords: schizophrenic spectrum disorders; schizophrenia; sex change; transsexualism; transgenderism.

For citation: Dyachenko A.V., Bukhanovskaya O.A., Soldatkin V.A. Perekhov A.Y. Who Submits a Request to the Psychiatrist for a Gender Change: Results of a 30-year Study. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):32–41. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-32-41>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В течение последних нескольких лет исследователями регистрируется увеличение числа лиц, выражающих стойкую неудовлетворенность своим полоролевым статусом и желающих его изменить [1–4]. Особенно резонансными являются данные о существенном повышении спроса на проведение мероприятий по изменению пола со стороны подростков [5]. Несмотря на высокую практическую значимость, эти факты не имеют однозначного объяснения.

Чертой современных работ, посвященных расстройствам половой идентификации и феномену трансгендерности, стал акцент на том, *как*, а не *кому* следует осуществлять направленные на половую трансформацию социальные и медицинские процедуры. Распространилось представление об априорной нормативности стремления к перемене пола. Дизайн подавляющего большинства исследований не предусматривает должной психиатрической оценки исследуемых выборов. Это очевидным образом приводит к путанице и не позволяет составить научное представление о механизмах наблюдаемого роста обращаемости. Между тем необходимость клинической оценки мотивов лиц, желающих изменить свой пол, еще недавно не подвергалась сомнению. Данное стремление традиционно рассматривается психиатрами как неспецифический поведенческий феномен, в основе которого могут лежать разнообразные мотивы, связанные с различными вариантами как нормы, так и психической патологии. При этом показанные методы лечения, а также прогноз в разных случаях неодинаковы [6, 7].

В данной статье представлен анализ обращаемости в лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС» пациентов с запросом на выдачу психиатрических документов, необходимых для изменения пола (справки об изменении пола¹) в период с 1991 по 2020 г.

Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС» (далее — ЛРНЦ «ФЕНИКС») — одно из старейших медицинских учреждений нашей страны и государств бывшего СССР, занимающихся изучением нарушений половой идентификации². За почти 30-летнюю историю существования здесь был накоплен обширный

опыт диагностики и лечения расстройств и состояний, протекающих с синдромом «отвергания» пола.

Цель исследования: анализ частоты и структуры обращаемости пациентов с запросом на выдачу справки об изменении пола.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Были исследованы 264 медицинские карты пациентов, обратившихся с запросом на выдачу справки об изменении пола в ЛРНЦ «ФЕНИКС» в период с 1991 по 2020 г. Исследование было проведено в соответствии с положениями Хельсинкской декларации (1964), в том числе с учетом изменений от 2013 г. Проведение исследования было одобрено локальными этическими комитетами ЛРНЦ «ФЕНИКС» и Ростовского государственного медицинского университета.

Критериями включения в исследование стали:

- подписание пациентами информированного согласия на обследование в центре;
- наличие истории болезни с установленным в соответствии с актуальным вариантом МКБ диагнозом;
- наличие заключения клинического психолога по результатам экспериментально-психологического исследования;
- подтверждение диагноза решением консилиума в составе: психиатр (не менее 2 человек), сексолог, клинический психолог.

Критерии невключения:

- наличие диагноза «гермафродитизм»;
- обращение в ЛРНЦ «ФЕНИКС» в связи с иными причинами с выявлением расстройства половой идентификации в процессе диагностики;
- отсутствие подтверждения диагноза решением консилиума в составе: психиатр (не менее 2 человек), сексолог, клинический психолог.

После проверки соответствия критериям включения и подтверждения отсутствия критериев невключения для дальнейшего анализа были отобраны 179 медицинских карт. Группа была разделена на три подгруппы в соответствии с датой обращения: в подгруппу А были включены лица, обратившиеся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на выдачу справки об изменении пола с 1990 по 1999 г.; в подгруппу В — с 2000 по 2009 г.; в подгруппу С — с 2010 по 2020 г.

Методы исследования: клинический, математический, статистический.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Общая характеристика выборки. Из общего числа включенных в исследование пациентов, обратив-

¹ Единая форма № 087/у «Справки об изменении пола» была утверждена Приказом Минздрава России № 850н 23 октября 2017, т.е. данное обозначение относительно более ранних периодов времени используется авторами статьи условно.

² ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС» (г. Ростов-на-Дону) был основан в 1991 г. профессором, д.м.н. А.О. Бухановским (1946–2013 гг.) — одним из крупнейших и наиболее авторитетных исследователей проблемы транссексуализма и клинически сходных расстройств в России и странах бывшего СССР.

шихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на изменение пола ($n = 179$ человек), мужчины составили 20,1% ($n = 36$), женщины — 79,9% ($n = 143$). Средний возраст обследованных составлял 25 (19; 30) лет, где 25 — медиана, а 19; 30 — интерквартильный размах. У женщин средний возраст составил 26 (20;30), у мужчин 20 (17,5; 30,5) лет, где данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха (рис. 1). Здесь и далее эта форма представления данных будет использоваться в случае непараметрического распределения признака, так как все выборки не подчинялись нормальному закону распределения согласно критерию Колмогорова–Смирнова ($p \leq 0,2$) и Шапиро–Уилка ($p \leq 0,05$). Согласно критерию Манна–Уитни статистически значимых различий по возрасту между обратившимися мужчинами и женщинами не было ($p = 0,3$).

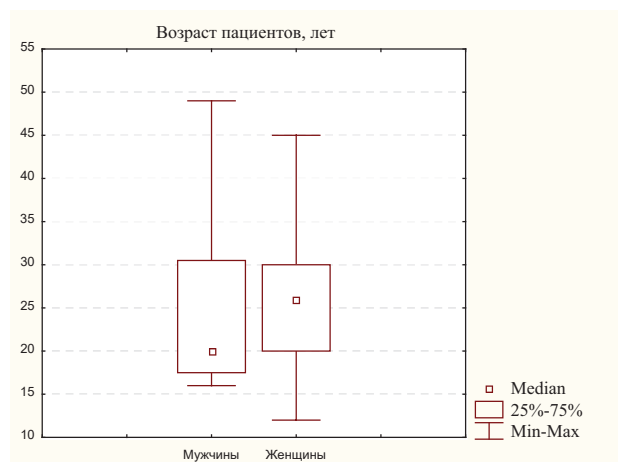


Рис. 1. Ящичные диаграммы среднего значения возраста у мужчин и женщин, обратившихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» для получения справки об изменении пола в период с 1990 по 2020 г.

Fig. 1. Mean age of males and females addressed to psychiatrist for references about gender change in 1990–2020

Динамика обращаемости данной категории пациентов оказалась неравномерной (рис. 2).

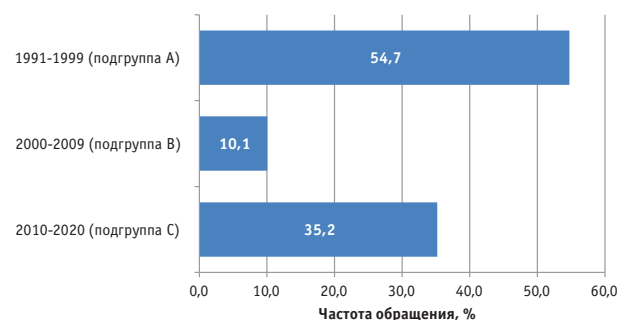


Рис. 2. Динамика обращаемости в ЛРНЦ «ФЕНИКС» пациентов с запросом на выдачу справки об изменении пола

Fig. 2. Dynamics of patients' referral to Center "Phoenix" in 1990–2020 for references about gender change

Как видно, максимальное число пациентов, заявивших о своем стремлении к изменению пола ($n = 98$;

54,7%), было обследовано в центре в период с 1990 по 1999 г. (подгруппа А). В течение следующего десятилетия (подгруппа В) число обращений снизилось на 81,6% ($n = 18$; 10,1%), однако в период с 2010 по 2020 г. (подгруппа С) вновь наблюдается значительное повышение обращаемости данной категории пациентов ($n = 63$; 65,2%). Прирост числа обращений по сравнению с 2000–2009 г. составил 71,4%.

Возраст. В течении последнего десятилетия отмечается снижение возраста обращения с запросом на выдачу разрешения на изменение пола (рис. 3).

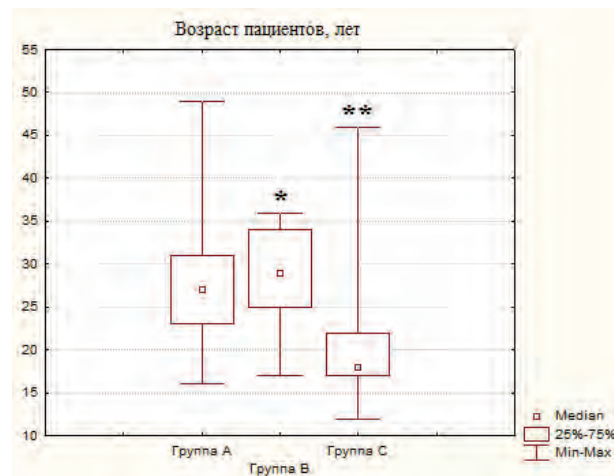


Рис. 3. Ящичная диаграмма возраста пациентов, обратившихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на выдачу справки об изменении пола

Примечание: * — различия между подгруппами В и С статистически значимы $p \leq 0,05$, ** — различия между подгруппами А и С статистически значимы $p \leq 0,05$

Fig. 3. Age of patients referred to Center "Phoenix" in 1990–2020 for references about gender change

Возраст пациентов, обратившихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» в подгруппе А составил 27 (23; 31) лет; в подгруппе В — 29 (25; 34) лет; в подгруппе С — 18 (17; 22) лет. Согласно критерию Манна–Уитни статистической значимости различий по возрасту между подгруппами А и В не было ($p = 0,41$), а вот между подгруппами А и С были статистически значимые различия по возрасту ($p < 0,00001$), также и между подгруппами В и С имелось статистически значимое различие возраста ($p = 0,0001$).

Число обследованных пациентов моложе 18 лет составило 16,2% ($n = 29$) от общего числа пациентов: в подгруппе А — 1,02% ($n = 1$) от общего числа в подгруппе; в подгруппе В — 5,6% ($n = 1$) от общего числа в подгруппе; в подгруппе С — 42,9% ($n = 27$) от общего числа в подгруппе.

Соотношение пациентов по полу. На протяжении всего исследуемого периода времени среди обратившихся с запросом на изменение пола отмечается существенное преобладание женщин — 1:4. Однако соотношение числа представителей обоих полов в исследуемых группах оказалось неодинаково (рис. 4).

Таблица 1. Клинический состав группы пациентов, обратившихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на выдачу справки об изменении пола в период с 1990 по 2020 г.

Table 1. Clinical assessment of patients referred to Center “Phoenix” in 1990–2020 for references about gender change

Нозологические группы/Nosological groups	Шифр по МКБ-10**/ICD 10	Всего/Total		Мужчины/Males		Женщины/Females		p
		n	%	n	%	n	%	
Транссексуализм (ТС)/Transsexualism	F64.0	114	63,7	9	7,9	105	92,1	< 0,001*
Фетишистский трансвестизм (ФТ)/Fetishistic transvestism	F65.1	5	2,8	5	100	0	0	0,002*
Эгодистоническая ориентация по полу, эгодистонический гомосексуализм (ЭГ)/Ego-dystonic sex orientation, ego-dystonic homosexuality	F66.1	7	3,9	2	28,6	5	71,4	0,1
Расстройства шизофренического спектра (РШС)/Schizophrenia spectrum disorders	F20–F25	48	26,8	15	31,3	33	68,7	< 0,001*
Расстройства шизофренического спектра, коморбидные транссексуализму (РШС + ТС)/Schizophrenia spectrum disorders with comorbid transsexualism	F64.0, F20–F25	3	1,7	1	33,3	2	66,7	0,4
Расстройство личности (РЛ)/Personality disorders	F60	2	1,1	2	100	0	0	0,04*

Примечание: * — различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2 . ** — Указанные расстройства приведены в соответствии с нозографией МКБ-10, однако с 1990 по 1999 г. при диагностике были использованы формулировки и коды МКБ-9. Считаем, что имеющиеся различия между классификациями не оказали влияния на клинический состав исследуемой выборки.

В подгруппе А соотношение обследованных мужчин и женщин составило 1:8,8. В подгруппе В этот показатель равен 1:2,6. В подгруппе С — 1:2. Причем наблюдаемые изменения полового состава выборки происходят за счет увеличения числа обращений по поводу смены пола со стороны мужчин, особенно явного в течение периода 2010–2020 гг. Согласно критерию χ^2 Пирсона были статистически значимые различия между подгруппами А и В ($p = 0,042$), между подгруппами А и С ($p < 0,0001$). А вот между подгруппами В и С статистически значимых различий не было ($p = 0,65$).

Клинический состав. Изучение клинического состава группы пациентов, обратившихся с запросом на изменение пола в ЛРНЦ «ФЕНИКС», с одной стороны, продемонстрировало ее неоднородность (табл. 1), с другой — неодинаковую обращаемость пациентов,

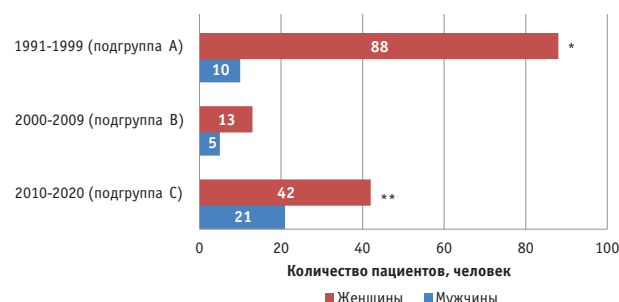


Рис. 4. Соотношение по полу среди пациентов, обратившихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на выдачу справки об изменении пола

Примечание: согласно критерию χ^2 Пирсона * — различия статистически значимы между подгруппами А и В ($p \leq 0,05$), ** — различия статистически значимы между подгруппами А и С ($p \leq 0,05$)

Fig. 4. Gender ratio in patients referred to Center “Phoenix” in 1990–2020 for references about gender change

страдающих различными расстройствами, в разные отрезки времени (рис. 5).

Максимальное число обследованных пациентов, страдающих ТС, было выявлено в подгруппе А ($n = 114$) (согласно критерию χ^2 Пирсона были статистически значимые различия между подгруппами А и В ($p < 0,0001$), между подгруппами А и С ($p < 0,0001$, между подгруппами В и С статистически значимых различий не было ($p = 0,67$)). В дальнейшем отмечается снижение обращаемости больных ТС, составившее

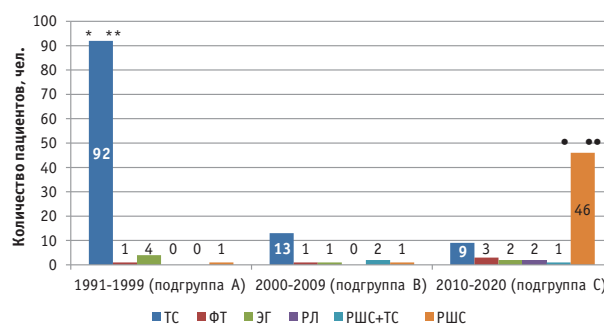


Рис. 5. Динамика обращаемости в ЛРНЦ «ФЕНИКС» пациентов с различными расстройствами, сопровождающимися стремлением к изменению пола

Примечание: согласно критерию χ^2 Пирсона различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ между:

* — подгруппами А и В, ** — подгруппами А и С, • — между подгруппами А и С, •• — между подгруппами В и С

Fig. 5. Dynamics of patients’ referrals with different disorders and gender change request

ТС — transsexualism; ФТ — fetishistic transvestism; ЭГ — ego-dystonic homosexuality; РЛ — personality disorders; РШС + ТС — schizophrenia spectrum disorders with comorbid transsexualism; РШС — schizophrenia spectrum disorders

Таблица 2. Клиническая структура группы больных расстройствами шизофренического спектра, обратившихся в ЛРНЦ «ФЕНИКС» с запросом на выдачу «справки об изменении пола» в период с 1991 по 2020 г.**Table 2.** Clinical diagnosis in patients with schizophrenia spectrum disorders addressed for references about gender change

РШС в МКБ-10/Schizophrenia spectrum disorders on ICD 10	Всего/Total		Мужчины/ Males		Женщины/ Females		p
	n	%	n	%	n	%	
Параноидная шизофрения, эпизодический тип течения с нарастающим дефектом (F20.01)	4	8,3	2	4,2	2	4,2	1
Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, депрессивный тип (F25.11)	3	6,25	0	0	3	6,25	0,01*
Приступообразная шизофрения, шизоаффективный вариант, смешанный тип (F25.21)	5	10,4	3	6,2	2	4,2	0,5
Псевдоневротическая (неврозоподобная) шизофрения (F21.3)	17	35,4	8	16,7	9	18,6	0,7
Псевдопсихопатическая (психопатоподобная) шизофрения (F21.4)	19	39,6	2	4,2	17	35,4%	<0,001*

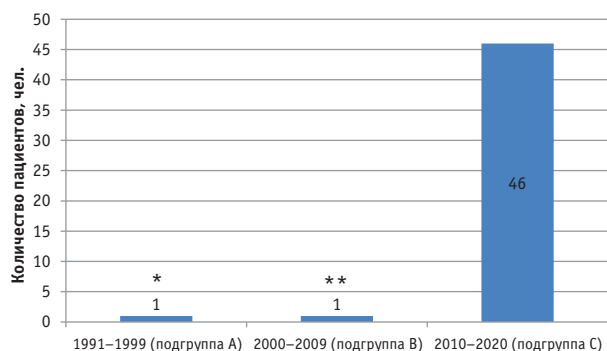
Примечание: * — различия статистически значимы при $p \leq 0,05$ согласно критерию χ^2 .

76,5% в 2000–2009 гг. (подгруппа В) и 90,2% в 2010–2020 гг. (подгруппа С). Соотношение мужчин и женщин среди лиц с ТС составляет 1:11,7. Средний возраст 26 (22,5; 30) лет. Число обследованных лиц с ТС до 18 лет — 1,8% ($n = 2$).

В подгруппе С было выявлено значительное численное превалирование больных РШС (согласно критерию χ^2 Пирсона были статистически значимые различия между подгруппами С и В ($p < 0,0001$), между подгруппами А и С ($p < 0,0001$), между подгруппами А и В статистически значимых различий не было ($p = 0,87$)). По сравнению с подгруппами А и В количество пациентов данной категории в подгруппе С оказалось выше в 46 раз (рис. 6).

Клиническая структура группы пациентов, страдающих РШС, представлена в табл. 2.

Соотношение мужчин и женщин в группе больных РШС составляет 1:2,2. Средний возраст — 18 (16; 20)

**Рис. 6.** Динамика обращаемости в ЛРНЦ «ФЕНИКС» пациентов с расстройствами шизофренического спектра с запросом на выдачу справки об изменении пола

Примечание: согласно критерию χ^2 Пирсона

* — различия статистически значимы между подгруппами А и С ($p \leq 0,05$), ** — различия статистически значимы между подгруппами В и С ($p \leq 0,05$)

Fig. 6. Dynamics of referrals of patients with schizophrenia spectrum disorders for references about gender change

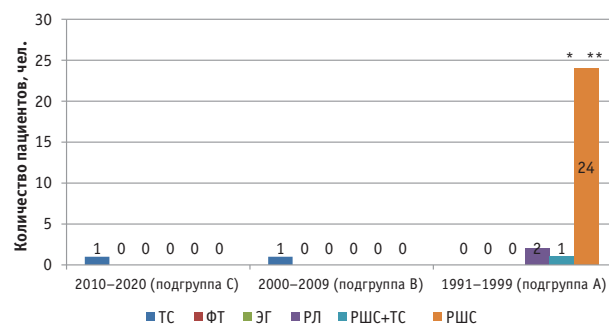
лет. Число обследованных лиц до 18 лет — 47,9% ($n = 23$).

Обращает на себя внимание, что снижение среднего возраста обращения и максимальное число несовершеннолетних наблюдается среди больных РШС (рис. 7).

Остальные категории пациентов (ФТ, ГС, РШС + ТС, РЛ) были представлены единичными наблюдениями (см. табл. 1), в связи с чем не подвергались анализу.

Особенности анамнеза у пациентов с РШС

При изучении анамнеза больных РШС было установлено, что у 100% обследованных пациентов, страдающих РШС, расстройства половой идентификации не наблюдались до дебюта заболевания. В 95,8%

**Рис. 7.** Динамика обращаемости и клинический состав группы пациентов в возрасте до 18 лет, обратившихся с запросом на выдачу справки об изменении пола в период с 1990 по 2020 г.

Примечание: согласно критерию χ^2 Пирсона

* — различия статистически значимы между подгруппами А и С ($p \leq 0,05$), ** — различия статистически значимы между подгруппами В и С ($p \leq 0,05$)

Fig. 7. Dynamics of referrals and clinical assessment of patients under 18 years of age with gender change request in 1990–2020

ТС — transsexualism; ФТ — fetishistic transvestism; ЭГ — ego-dystonic homosexuality; РЛ — personality disorders; РШС + ТС — schizophrenia spectrum disorders with comorbid transsexualism; РШС — schizophrenia spectrum disorders

случаях ($n = 46$) пациенты сообщали о том, что идея о смене пола возникла остро на фоне аффективной нестабильности после получения соответствующей информации извне: Интернет — 82,6% ($n = 38$); телевидение — 4,35% ($n = 2$); печатные СМИ — 4,35% ($n = 2$); другие источники — 8,7% ($n = 4$). 81,25% ($n = 39$) сообщили о том, что на этом фоне испытали ощущение «озарения» с последующим переосмыслением событий прошлой жизни в контексте приобретенных «трансгендерных» переживаний.

Предшествующий опыт обращения к психиатрам имели 25% пациентов ($n = 12$). По итогам консультации 14,6% ($n = 7$) был установлен предварительный диагноз «транссексуализм» (F64.0) без рекомендаций по дифференциальной диагностике с РШС. К психологам обращались 64,6% ($n = 31$) обследованных. Получили поддержку со стороны психолога в отношении высказанной идеи об изменении пола 87,1% больных РШС ($n = 27$).

Критичность и комплаентность пациентов с РШС и расстройствами половой идентификации

Негативную реакцию на решение консилиума об отсутствии показаний к изменению пола дали 77,1% ($n = 37$) пациентов с РШС; 62,5% ($n = 30$) отказались от предложенного фармакологического лечения, выразив намерение добиваться разрешения на изменение пола в других медицинских учреждениях.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ

Проведенное исследование позволило выявить существенное изменение частоты обращаемости, а также клинической структуры, возрастного и полового состава группы пациентов, стремящихся к изменению пола, в течение исследуемого периода времени. Если в 1990–2009 гг. категорию пациентов, обращающихся за изменением пола, составляли преимущественно лица с транссексуализмом — подробно описанным расстройством, последствия трансформации при котором являются хорошо прогнозируемыми, то в течение последнего десятилетия спрос на изменение пола формируется главным образом за счет больных различными формами шизофрении. По нашим данным, это происходит в связи с резким увеличением числа больных расстройствами шизофренического спектра, испытывающих недовольство своим полоролевым статусом.

Сам по себе феномен «отвергания» пола при шизофрении не является новым, хотя и мало описан в литературе. Как и при других вариантах процессуального нарушения идентичности, его возникновение обусловлено психической диссоциацией, столь характерной для непсихотического дебюта шизофрении [7–9]. Его психопатологической сутью является возникающее вследствие позитивной или негативной психопатологии чувство утраты связи между «Я» и его внешними атрибутами (в данном случае — внешностью, именем, социальной средой, полоролевым статусом, сексуальными влечениями), сопровождающееся стремлением

к восстановлению внутренней целостности через преобразование этих атрибутов.

Укрепление в клинической картине того иного способа патологической компенсации происходит под влиянием сложного комплекса факторов, важное место среди которых занимает макросоциальная среда — культурная ситуация, политическая обстановка и проч.

Сегодня мы наблюдаем повышение общественного интереса к феномену трансгендерности и связанным с ним изменениям важнейших социальных институтов [10]. Сложность этических и правовых проблем, сопряженных с полоролевой идентификацией, сегодня является причиной дискуссии, выходящей далеко за пределы профессионального круга специалистов по психическому и сексуальному здоровью.

Все это формирует весьма напряженную информационную среду и привлекает внимание большого количества людей, реконструируя их мировоззрение, побуждая к размышлению и вызывая яркие эмоции. Именно на этом фоне происходит увеличение числа больных расстройствами шизофренического спектра, выражающих стремление к половой трансформации. Полученные нами данные за 2010–2020 гг. демонстрируют резкое повышение обращаемости данной категории пациентов по сравнению с предшествовавшими двумя десятилетиями, в том числе — периодом дефицита в нашей стране специалистов и учреждений, способных обеспечить реализацию мероприятий по изменению пола.

На связь между информационной средой и формированием фабулы о смене пола указывают и установленные в ходе исследования данные о том, что консолидация «трансгендерных» переживаний с чувством «озарения» у больных шизофренией практически во всех случаях происходила после получения специфической информации извне. Аналогичный психогенез установки на изменение пола был описан и в более ранних публикациях С.Б. Кулиш [11], А.О. Бухановским, Н.В. Спиридоновой [12], С.Н. Матевосяном, В.Г. Введенским [7].

Это позволяет предположить, что увеличение обращаемости больных расстройствами шизофренического спектра с жалобами на недовольство полом и желанием его изменить отражает социальный патоморфоз клинической картины эндогенно-процессуальных заболеваний, возникший под влиянием информационной среды.

Подобная картина наблюдается не впервые. В 1960–1970-х гг. в условиях произошедшей переоценки норм полоролевого поведения в западном обществе и широкого внедрения мероприятий по изменению пола в США и Великобритании были опубликованы результаты исследований, продемонстрировавшие крайне высокую, никогда ранее не регистрируемую, распространенность переживаний, связанных с недовольством полом у больных шизофренией.

Согласно представленным данным, 20–25% больных шизофренией в определенный период жизни

испытывали ощущение собственной транссексуальности, что приводило их к желанию изменить свой пол [13], 30–36% больных испытывали галлюцинации, касающиеся половых органов, 25–27% выражали бред трансформации в лицо противоположного пола [14]. На фоне спада волны сексуальной революции во второй половине 1970-х годов столь высокая распространенность нарушений половой идентификации у больных эндогенно-процессуальными заболеваниями перестала упоминаться в научной литературе. Повторить эти данные удалось лишь в 2007 г.: в исследовании K. Tsirigotis, W. Gruszczyński расстройства половой идентификации были выявлены у 25,6% из 78 пациентов, обследованных при помощи опросника MMPI-2 [15].

Установленные низкая степень критичности, а также иррациональное стремление больных расстройствами шизофренического спектра к половой трансформации обуславливают трудности оказания адекватной этиологически обоснованной помощи, потенциально способствуя ухудшению прогноза заболевания.

Снижение уровня обращаемости транссексуалов в ЛРНЦ «ФЕНИКС», наблюдаемое в течение последних 20 лет, по нашему предположению, связано с достигнутым за этот период в стране повышением доступности помощи лицам с полоролевыми нарушениями, в первую очередь — за счет увеличения числа соответствующих организаций и специалистов, значительной либерализации сексуального и полоролевого поведения, а также за счет упрощения процедуры обследования в ряде учреждений. Сегодня уже не существует дефицита медицинских центров, предоставляющих диагностическую и лечебную помощь данной категории пациентов, была упрощена процедура изменения гражданского (паспортного) пола, повысилась степень информированности общества в вопросах, связанных с полоролевыми отклонениями. Считаю, что снижение обращаемости пациентов с транссексуализмом на фоне «роста предложения» в очередной раз иллюстрирует относительную стабильность распространенности данного расстройства.

В условиях ограниченности выборки не поддаются однозначной оценке данные о повышении в течение последних десяти лет числа подростков с запросом на изменение пола. С одной стороны, мы наблюдаем рост обращений со стороны несовершеннолетних преимущественно за счет больных расстройствами шизофренического спектра, с другой — необходимо признать, что в 2010–2020 гг. нами было обследовано слишком мало пациентов с транссексуализмом для того, чтобы составить представление об общей тенденции. Возможно, увеличение обращаемости подростков обусловлено не столько этиологией расстройств половой идентификации, сколько изменением социальной ситуации с повышением культуральной приемлемости и доступности мероприятий по изменению пола.

Аналогичным образом, в условиях недостаточности выборки трудно оценить и данные об увеличении

доли мужчин, выражающих желание изменить свой пол, в период с 2010 по 2020 г. Учитывая имеющиеся в научной литературе сведения отечественных исследователей о превалировании среди транссексуалов женщин [6, 7], представляется возможным предположить, что увеличение обращаемости мужчин в тот или иной период времени свидетельствует о возрастании доли вторичных («симптоматических») вариантов расстройств половой идентификации. Однако подобное утверждение было бы несвоевременным и, безусловно, нуждается в проверке.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, современной тенденцией стало численное превалирование больных расстройствами шизофренического спектра среди общего количества пациентов, обращающихся с запросом на половую трансформацию. Данное обстоятельство формирует новую клиническую реальность, бросающую вызов не только устоявшимся подходам к обследованию и лечению расстройств половой идентификации, но и диагностической модели, предложенной в проекте МКБ-11.

В связи с этим представляется необходимым проведение дальнейших исследований в этой области с целью проверки представленных данных на более крупной выборке пациентов и принятие мер для снижения риска ошибочной диагностики показаний к изменению пола и профилактики ятрогений. К таким мерам, на наш взгляд, целесообразно отнести следующие положения.

Необходимо отказаться от доктрины априорной нормативности небинарной полоролевой идентификации, заложенной в современных диагностических моделях «гендерного несоответствия». Опорным при решении вопроса о показаниях и противопоказаниях к половой трансформации должно быть понимание того факта, что группа пациентов, стремящихся к изменению пола, является клинически неоднородной.

Одновременно необходимо развести медицинский (психиатрический) и социальный аспекты проблемы расстройств половой идентификации, отказавшись от парадигмы, базирующейся на понятии «психиатрическое разрешение на смену пола». При этом такой отказ не должен происходить в пользу сексологического или психологического «разрешения» и ни в коем случае — через полное игнорирование противопоказаний со стороны психического здоровья.

Решение о возможности изменения гражданского статуса, дающего право на проведение дальнейших медицинских трансформирующих процедур, должно приниматься судом, но при обязательном проведении комплексной психолого-сексолого-психиатрической экспертизы.

Психолого-сексолого-психиатрическая экспертиза при решении вопроса об изменении гражданского пола должна осуществляться в соответствии с нормами, предусмотренными Федеральным законом от 31 мая 2001 г. N 73-ФЗ «О государственной судебно-эксперт-

ной деятельности в Российской Федерации», Приказом Минздрава России от 12.01.2017 г. № 3н «Об утверждении Порядка проведения судебно-психиатрической экспертизы».

Среди прочего это подразумевает, что деятельность частных психиатрических и сексологических центров по проведению «комиссий», осуществляющих сегодня выдачу «Справки об изменении пола» № 087/у, должна быть регламентирована или сведена к проведению независимых обследований. Заявляя это, авторы отдают себе отчет в том, что к таким центрам относится и ЛРНЦ «ФЕНИКС», но тем не менее считают данную меру необходимой для улучшения качества медицинской помощи в данной сфере и снижения рисков для пациентов.

Процедура экспертизы также должна быть уточнена, одобрена официальным профессиональным сообществом, сформулирована в единой форме и юридически закреплена. Обследование пациентов, обращающихся с запросом на изменение пола, должно опираться на клинко-феноменологический, клинко-психопатологический и клинко-динамический подходы, позволяющие определить наличие или отсутствие как аномалии, так и болезни (расстройства), а также пролить свет на мотивы лиц, обращающихся с запросом на изменение пола.

Широко внедряемый сегодня метод анкетирования в данной клинической ситуации является недостаточно чувствительным ввиду субъективного характера большинства используемых опросников и стремления некоторых категорий пациентов (в том числе больных расстройствами шизофренического спектра) к искажению сведений о себе с целью получения справки об изменении пола [6, 11]. Классическое клиническое обследование, основанное на беседах, наблюдении за пациентом, оценке как субъективных, так и объективных анамнестических сведений, хотя и не способно полностью исключить риск диагностических ошибок, все же значительно менее уязвимо перед симуляцией и диссимуляцией.

При установлении наличия психического расстройства дальнейшая тактика оказания помощи должна исходить не только и даже не столько из нозологического диагноза, сколько из представления о возможности и степени влияния заболевания на способность пациента осознавать цели и последствия половой трансформации, а также руководить своими действиями. Соответственно, расстройства психотического уровня, а также проявления выраженных дефицитарных нарушений, не подразумевающие полной осознанности и возможности руководить своим поведением, следует рассматривать в качестве абсолютных противопоказаний к изменению пола.

Однако при расстройствах непсихотического уровня в рамках шизофренического спектра, например при шизотипическом расстройстве, решение может быть не столь однозначным. Закономерности развития вторичных нарушений половой идентификации в этих случаях изучены мало, что затрудняет выбор такти-

ки лечения и прогнозирование результата. Возможно, наличие мягких форм шизофрении следует считать относительным противопоказанием, так как, с одной стороны, они не сопровождаются тяжелыми нарушениями психики, с другой — обуславливают некоторую вероятность нежелательных последствий в отдаленном периоде трансформации. Следует учитывать и сложности дифференциальной диагностики между шизотипическим расстройством и клинически сходным продромальным этапом психотической шизофрении. Таким образом, в этих ситуациях принятие решения о показаниях (или противопоказаниях) к изменению пола будет самым сложным и всегда сугубо индивидуальным, т.е. нетиповым, как у формально здоровых или очевидно тяжело больных людей.

При вынесении отрицательного решения, но продолжающихся требованиях об изменении пола со стороны пациента неправомерное проведение трансформирующих мероприятий может быть предупреждено судебным запретом. С другой стороны, как и в иных случаях, когда решение суда опирается на экспертное заключение, должна действовать процедура оспаривания этого заключения, например посредством проведения независимого психолого-сексолого-психиатрического обследования и независимой оценки качества проведенной экспертизы. По итогам состязательного процесса судом может быть принято решение о проведении повторной либо дополнительной психолого-сексолого-психиатрической экспертизы или об отказе в претензии к качеству уже проведенной экспертизы.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Ляная ГА. Становление понимания феномена расстройства половой идентификации. *Психиатрия*. 2019;17(3):51–61
Lyanaya GA. Formation of understanding of the phenomenon of sexual identification disorder. *Psychiatry (Moscow)*. 2019;17(3):51–61. (In Russ.). DOI:10.30629/2618-6667-2019-17-3-51-61
2. Berli JU. Discussion: Genital Gender-Affirming Surgery in Transgender Men in The Netherlands From 1989 to 2018: The Evolution of Surgical Care. *Plast. Reconstr. Surg.* 2020;145(1):162–163. DOI:10.1097/PRS.0000000000006387
3. Fielding J, Bass C. Individuals seeking gender reassignment: marked increase in demand for services. *B.J. Psych Bull.* 2018;42(5):206–210.
4. Stroumsa D. The state of transgender health care: policy, law, and medical frameworks. *Am. J. Public Health* 2014;31:31–38.
5. Skordis N, Butler G, de Vries MC, Main K, Hannema S.E. ESPE and PES International Survey of Centers and Clinicians Delivering Specialist Care for Children and Adolescents with Gender Dysphoria. *Horm. Res. Paediatr.* 2018;90(5):326–331.
6. Бухановский АО. Транссексуализм и сходные состояния. Ростов-на-Дону: Изд. Мини Тайп. 2016:580.

- Bukhanovskiy AO. Transsexualism and similar states. Rostov-on-Don: "Mini Type". 2016:580. (In Russ.).
7. Матевосян СН, Введенский ГЕ. Половая дисфория (клинико-феноменологические особенности и лечебно-реабилитационные аспекты синдрома «отвергания» пола). М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2012:400.
Matevosyan SN, Vvedensky GE. Sexual dysphoria (clinical and phenomenological features and treatment and rehabilitation aspects of the "rejection" syndrome of gender). М.: "Medical Information Agency". 2012:400. (In Russ.).
 8. Аутохтонные непсихотические расстройства. под ред. АП Коцюбинского. Санкт-Петербург: СпецЛит. 2015:495.
Autohtonnye nepsihoticheskie rasstrojstva. pod red. AP Kocyubinskogo. Sankt-Peterburg: SpecLit. 2015:495. (In Russ.).
 9. Жмуров ВА. Клиническая психиатрия. Элиста: ЗАО НПП «Джангар». 2010:1272.
Zhmuov VA. Clinical psychiatry. Elista: Close Corporation NPP «Dzhangar». 2010:1272. (In Russ.).
 10. Ворошилин СИ, Ретюнский КЮ. Факторы, влияющие на распространение и патоморфоз расстройств половой идентификации и половых предпочтений (обзор). *Научные результаты биомедицинских исследований*. 2018;4(3):76–89.
Voroshilin SI, Retyunskiy KY. Factors affecting the spread and pathomorphosis of disorders of sexual identification and sexual preferences (review). *Scientific results of biomedical research*. 2018;4(3):76–89. (In Russ.). DOI: 10.18413/2313-8955-2018-4-3-0-8
 11. Кулиш СБ. Синдром половой дисфории у мужчин с заболеваниями шизофренического спектра. *Российский психиатрический журнал*. 2009;4:52–58.
Kulish SB. Syndrome of gender dysphoria in men with diseases of the schizophrenia spectrum. *Russian psychiatric journal*. 2009;4:52–58. (In Russ.).
 12. Бухановский АО, Спиридонова НВ. Транссексуализм или шизофрения? А были ли основания для смены пола? *Независимый психиатрический журнал*. 2011;2:23–32.
Bukhanovskiy AO, Spiridonova NV. Transsexualism or schizophrenia? Were there grounds for changing gender? *Independent psychiatric journal*. 2011;2:23–32. (In Russ.).
 13. Gittleston NL, Dawson-Butterworth K. Subjective ideas of sexual change in female schizophrenics. *Br. J. Psychiatry*. 1967;113(498):491–494. DOI: 10.1192/bjpsy.113.498.491
 14. Bancroft J. Seksualność człowieka. Wrocław: Elsevier Urban & Partner. 2011:560.
Bancroft J. Human sexuality. Wrocław: Elsevier Urban & Partner. 2011:560. (In Pol.).
 15. Tsirigotis K, Gruszczyński W. Wybrane zagadnienia z życia psychoseksualnego chorych na schizofrenię. *Seksuologia Polska*. 2007;5(2):51–56.
Tsirigotis K, Gruszczyński W. Selected Issues from the psychosexual life of patients with schizophrenia. *Polish Sexology*. 2007;5(2):51–56. (In Pol.).

Сведения об авторах

Дьяченко Антон Васильевич, врач-психиатр, ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС», аспирант, кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID 0000-0002-6050-8215

E-mail: avddoc@yandex.ru

Бухановская Ольга Александровна, кандидат медицинских наук, главный врач, ООО «Лечебно-реабилитационный научный центр «ФЕНИКС», кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID 0000-0002-0962-4755

E-mail: olgabux@yandex.ru

Солдаткин Виктор Александрович, доктор медицинских наук, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID 0000-0002-0222-3414

E-mail: sva-rostov@mail.ru

Перехов Алексей Яковлевич, психиатр-сексолог, кандидат медицинских наук, кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии, Ростовский государственный медицинский университет, Ростов-на-Дону, Россия, ORCID ID 0000-0002-6629-7404

E-mail: perekhov_a@mail.ru

Information about authors

Anton V. Dyachenko, Psychiatrist, Medical and Rehabilitation Research Center "PHOENIX", Post-Graduate Student, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID ID 0000-0002-6050-8215

E-mail: avddoc@yandex.ru

Olga A. Bukhanovskaya, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Chief Physician, Medical and Rehabilitation Research Center "PHOENIX", Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID ID 0000-0002-0962-4755

E-mail: olgabux@yandex.ru;

Victor A. Soldatkin, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID ID 0000-0002-0222-3414

E-mail: sva-rostov@mail.ru

Alexey Y. Perekhov, Psychiatrist-Sexologist, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Department of Psychiatry, Narcology and Medical Psychology, Rostov State Medical University, Rostov-on-Don, Russia, ORCID ID 0000-0002-6629-7404

E-mail: perekhov_a@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Дьяченко Антон Васильевич/Anton V. Dyachenko

E-mail: avddoc@yandex.ru

Дата поступления 23.04.2020
Received 23.04.2020

Дата рецензии 15.06.2020
Revised 15.06.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-42-48>

УДК 616.895.8

Когнитивные изменения при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройствах

Галкин С.А.¹, Пешковская А.Г.¹, Кисель Н.И.¹, Васильева С.Н.¹, Иванова С.А.^{1,2}, Бохан Н.А.^{1,2}

¹Научно-исследовательский институт (НИИ) психического здоровья, Томский национальный исследовательский медицинский центр (НИМЦ) Российской академии наук, Томск, Россия

²Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ), Томск, Россия

ОРИГИНАЛЬНАЯ
СТАТЬЯ

Аннотация

В этом исследовании мы стремились оценить уровень когнитивного функционирования у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства, а также сравнить выявленные изменения с показателями когнитивных тестов у пациентов, страдающих только алкоголизмом или аффективным расстройством. Предполагается, что у пациентов с коморбидностью может быть более тяжелый когнитивный дефицит, чем у пациентов с одним диагнозом. **Материалы и методы.** Обследовано 100 пациентов в возрасте 30–50 лет до начала лечения: 30 пациентов с аффективными расстройствами, 40 пациентов с алкогольной зависимостью и 30 пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства. В качестве группы контроля было обследовано 30 психически и соматически здоровых лиц. Оценка уровня когнитивного функционирования проводилась с использованием компьютерных тестов Go/No-go, Corsi и Струпа. **Результаты.** Обнаружены статистически значимо более низкие показатели когнитивного функционирования у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства по сравнению со всеми обследуемыми группами. **Заключение.** Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что наличие коморбидности алкогольной зависимости и аффективного расстройства у пациентов приводит к значительному ухудшению когнитивных функций: исполнительного контроля, рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости по сравнению со здоровыми лицами, а также пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью или аффективным расстройством.

Ключевые слова: коморбидность, алкоголизм, аффективные расстройства, когнитивное функционирование.

Для цитирования: Галкин С.А., Пешковская А.Г., Кисель Н.И., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Когнитивные изменения при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройствах. *Психиатрия*. 2020;18(3):42–48. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-42-48>

Источник финансирования. Исследование выполнено при поддержке администрации Томской области и гранта РФФИ 19-413-703007.

Конфликт интересов отсутствует

Cognitive Changes in Comorbidity Alcohol Dependence and Affective Disorders

Galkin S.A.¹, Peshkovskaya A.G.¹, Kisel N.I.¹, Vasilieva S.N.¹, Ivanova S.A.^{1,2}, Bokhan N.A.^{1,2}

¹Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center (NRMCC) of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

²Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russia

RESEARCH

Abstract

In this study, we sought to assess the level of cognitive functioning in patients with comorbid alcohol dependence and affective disorder, as well as to compare the detected changes with the indicators of cognitive tests in patients suffering only from alcoholism or affective disorder. It is suggested that patients with comorbidity may have a more severe cognitive deficit than patients with a single diagnosis. **Materials and methods.** We examined 100 patients aged 30–50 years before treatment: 30 patients with affective disorders, 40 patients with alcohol dependence and 30 patients with comorbid alcohol dependence and affective disorder. As a control group, 30 mentally and somatically healthy individuals were examined. The level of cognitive functioning was assessed using computer tests Go/No-go, Corsi and Stroop. **Results.** Statistically significantly lower indicators of cognitive functioning were found in patients with comorbid alcohol dependence and affective disorder in comparison with all the studied groups. **Conclusion.** The data obtained in the study indicate that the presence of comorbidity of alcohol dependence and affective disorder in patients leads to a significant deterioration in cognitive functions: Executive control, working memory, attention and cognitive flexibility compared to healthy individuals, as well as patients suffering only from alcohol dependence or affective disorder.

Keywords: comorbidity, alcoholism, affective disorders, cognitive functioning.

For citation: Galkin S.A., Peshkovskaya A.G., Kisel N.I., Vasilieva S.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Cognitive Changes in Comorbidity Alcohol Dependence and Affective Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):42–48. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-42-48>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Аффективные расстройства и алкогольная зависимость являются самыми распространенными заболеваниями в психиатрии [1–3]. Во многих эпидемиологических и клинических исследованиях обнаружена высокая частота встречаемости аффективных расстройств среди пациентов с алкогольной зависимостью [1, 4–6]. В настоящее время этиология коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств остается недостаточно изученной. Тем не менее известно, что как аффективные расстройства, так и алкогольная зависимость являются сложными заболеваниями с перекрывающимися этиопатофизиологическими путями на генетическом, нейрохимическом, нейрофизиологическом и нейроанатомическом уровнях [7]. Кроме того, отмечено, что многие пациенты с аффективными расстройствами употребляют алкоголь с целью самолечения [8, 9].

На клиническом уровне коморбидность алкогольной зависимости и аффективных расстройств значительно ухудшает течение и прогноз основного заболевания [1]. По сравнению с лицами, страдающими только алкогольной зависимостью или аффективными расстройствами, у пациентов с коморбидностью наблюдается более высокая терапевтическая резистентность к традиционным методам лечения, более высокий суицидальный риск, меньшая продолжительность светлых промежутков алкогольной зависимости и аффективного расстройства, более низкая толерантность к алкоголю и т.д. [1, 10–12]. Также коморбидность алкогольной зависимости и аффективных расстройств приводит к ряду биохимических и нейрофизиологических изменений [12–14].

Хроническое потребление алкоголя ассоциируется с широко распространенными нейрокогнитивными нарушениями, включая память, исполнительный контроль, внимание, скорость обработки информации, когнитивная гибкость и т.д. [15–17]. Также и у пациентов с расстройствами настроения были обнаружены значительные изменения многих когнитивных функций [18–20]. Исследования когнитивного функционирования у пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства могут расширить нейрофизиологические основы патогенеза этих расстройств, однако в настоящее время такие исследования немногочисленны, а их результаты достаточно противоречивы [21–23]. В этом исследовании мы стремились оценить уровень когнитивного функционирования у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства, а также сравнить выявленные изменения с показателями когнитивных тестов у пациентов, страдающих только алкоголизмом или аффективным расстройством. Поскольку мы предполагаем, что у пациентов с коморбидностью может быть более тяжелый когнитивный дефицит, чем у пациентов с одним диагнозом.

Цель исследования — изучить особенности когнитивного функционирования у пациентов с комор-

бидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось на базе 3-го отделения (отделение аффективных состояний) и 4-го отделения (отделение аддитивных состояний) клиники НИИ психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук согласно протоколу, утвержденному локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья Томского НИМЦ (протокол №114 от 22 октября 2018 г.).

Выборка. Было обследовано 100 пациентов в возрасте 30–50 лет до начала лечения: 30 пациентов с диагнозом из раздела «Расстройства настроения» (F31.3 — 6 человек, F32.0-1 — 10 человек, F33.0-1 — 8 человек, F34.1 — 6 человек по МКБ-10); 40 пациентов с алкогольной зависимостью (после детоксикации) (F10.2 по МКБ-10); 30 пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости (F10.2) и аффективного расстройства (после детоксикации): депрессивного эпизода (F32.0-1 — 5 человек), биполярного аффективного расстройства (F31.3 — 11 человек), рекуррентного депрессивного расстройства (F33.0-1 — 4 человека) или дистимии (F34.1 — 10 человек). Диагностическая оценка и клиническая квалификация расстройств осуществлена с применением исследовательских диагностических критериев МКБ-10 и набором стандартизированных психометрических инструментов. Последний прием алкоголя у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства был за 1–2 дня до госпитализации. Длительность детоксикации у пациентов с алкогольной зависимостью и коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства составила от 1 до 3 дней.

Критерии включения в исследование: установленный диагноз аффективного расстройства и/или алкогольной зависимости по МКБ-10, возраст 30–50 лет, добровольное согласие на участие в исследовании.

Критерии не включения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, умственная отсталость, наличие черепно-мозговых травм любой степени тяжести, наличие сопутствующего неврологического заболевания, отказ от исследования. В качестве группы контроля было обследовано 30 психически и соматически здоровых лиц (табл. 1). Все обследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

МЕТОДИКА

Оценка уровня когнитивного функционирования проводилась с использованием компьютерных тестов Go/No-go, Corsi и Струпа. Исследование уровня внимания и когнитивного контроля проводилось с использованием теста Go/No-go [24]. Время предъявления

Таблица 1. Половозрастные характеристики исследуемой выборки**Table 1.** Gender and age of patients of studied size

Группа/Diagnostic groups	Пол/Gender				Возраст, лет/Age Me [Q1; Q3]
	Мужчины/M		Женщины/F		
	%	Абс.	%	Абс.	
Пациенты с аффективными расстройствами/Patients with affective disorders (n = 30)	43,3	13	56,7	17	39 [35; 44]
Пациенты с алкогольной зависимостью/Patients with alcohol dependence (n = 40)	75	30	25	10	40 [36; 45]
Пациенты с коморбидностью/Patients with comorbid affective disorders and addiction (n = 30)	56,7	17	43,3	13	44 [33; 48]
Контроль/Control (n = 30)	53,3	16	46,7	14	38 [31; 44]

Примечания: Ме — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили.

Таблица 2. Клинические данные пациентов**Table 2.** Clinical characteristics of studied cases

	Пациенты с алкогольной зависимостью/Patients with alcohol dependence	Пациенты с аффективными расстройствами/Patients with affective disorders	Пациенты с коморбидностью/Patients with comorbid disorders
Давность алкогольной зависимости (лет)/Parameters and scales	10 [4; 20]	—	10 [2; 22]
Давность аффективного расстройства (лет)	—	6 [3; 11]	4 [1; 12]
AUDIT	29 [22; 34]	0 [0; 2]	24 [20; 29]
HDRS	4 [1; 6]	19 [15; 24]	20 [15; 25]
CGI-s	4 [4; 5]	4 [3; 4]	5 [4; 5]

Примечание: Ме — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили.

стимула Go — 500 мс, интервал между стимулами 800 мс. Оценка уровня пространственной рабочей памяти осуществлялась с помощью теста Corsi (Corsi Block-Tapping) [25]. Для оценки когнитивной гибкости использовался модифицированный цветовой тест Струпа (Stroop effect) [26].

В качестве количественных психометрических инструментов была использована шкала для оценки депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression, HDRS-17), тест для раннего выявления лиц группы риска и лиц, злоупотребляющих алкоголем (Alcohol Use Disorders Identification Test, AUDIT) и шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impression Scale — severity, CGI-s). Данные о давности алкогольной зависимости и депрессивного расстройства были взяты из историй болезни пациентов.

СТАТИСТИЧЕСКИЙ АНАЛИЗ

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10. Данные представлены в виде Median [Q1; Q3]. Проверка согласия с нормальным законом распределения проводилась с помощью критерия Шапиро–Уилка. Полученные данные не подчинялись нормальному закону распределения. Использовался непараметрический U-критерий Манна–Уитни для оценки различий когнитивного функционирования между двумя независимыми выборками. Анализ корреляций клинических и когнитивных параметров осуществлялся с использованием коэффициента ранговой корреляции Спирмена. Различия считались статистически значимыми при уровне значимости $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Согласно табл. 1 в группе пациентов с алкогольной зависимостью было больше мужчин (75%), чем женщин (25%). В группе пациентов с коморбидностью также было больше мужчин (56,7%), чем женщин (43,3%). В группе пациентов с аффективными расстройствами было больше женщин (56,7%) Тем не менее, статистический анализ не показал значимых различий в исследуемых группах по составу ($p > 0,05$). Также исследуемые группы были сопоставимы по возрасту ($p > 0,05$).

Клиническая характеристика исследуемых групп пациентов представлена в табл. 2.

Пациенты с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства показали статистически значимо более высокие значения по шкале CGI-s (более тяжелое течение заболевания) по сравнению с пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью ($p = 0,01$), и пациентами с аффективными расстройствами ($p = 0,009$). Статистически значимых различий по давности алкогольной зависимости и аффективного расстройства между пациентами с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства и пациентами, страдающими только алкоголизмом или аффективными расстройствами, не обнаружено ($p > 0,05$).

Результаты когнитивного функционирования в исследуемой выборке представлены на рис. 1.

Статистический анализ данных выявил статистически значимые различия между здоровой группой контроля и исследуемыми группами пациентов во всех когнитивных тестах ($p < 0,05$).

Было обнаружено статистически значимо большее количество ошибок в задаче Go/Nogo на сигнал Go у пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства по сравнению пациентами, страдающими только аффективными расстройствами ($p = 0,039$). Также у пациентов с коморбидностью обнаружено статистически значимо большее количество ошибок на сигнал Nogo в задаче Go/Nogo по сравнению с пациентами с алкогольной зависимостью ($p = 0,041$) и пациентами с аффективными расстройствами ($p = 0,03$). Дополнительно были обнаружены статистически значимые различия в задаче Go/Nogo между пациентами с алкогольной зависимостью и пациентами с аффективными расстройствами на сигнал Go ($p = 0,0098$) и Nogo ($p = 0,0091$).

Анализ результатов теста Corsi показал статистически значимые различия между пациентами с коморбидностью и пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью ($p = 0,034$), а также пациентами с аффективными расстройствами ($p = 0,033$).

Анализ результатов теста Струпа показал статистически значимые различия между пациентами с коморбидностью и пациентами с аффективными расстройствами ($p = 0,02$). Дополнительно были обнаружены статистически значимые различия между пациентами с алкогольной зависимостью и пациентами с аффективными расстройствами в тесте Струпа ($p = 0,044$).

Для оценки влияния изучаемых клинических данных на когнитивные функции был проведен корреляционный анализ Спирмена. Корреляционный анализ выявил статистически значимые корреляции только

между тяжестью течения заболевания (по шкале CGI-S) и результатами теста Струпа во всех группах пациентов ($r = 0,4205$; $p = 0,032$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании было проведено изучение когнитивных функций (ингибиторный контроль, внимание, память, когнитивная гибкость) у пациентов с коморбидностью алкогольной зависимости и аффективного расстройства, а также у пациентов, страдающих только алкоголизмом или аффективным расстройством.

В целом полученные данные показывают значительное изменение когнитивных функций у пациентов с алкогольной зависимостью, аффективными расстройствами и в случае их коморбидности по сравнению с психически и соматически здоровыми лицами. Полученные нами данные согласуются с ранее проведенными исследованиями когнитивного функционирования в отношении пациентов с алкогольной зависимостью [15, 17, 27], а также пациентами с аффективными расстройствами [20, 28, 29], где было обнаружено снижение многих высших психических функций. Тем не менее при сопоставлении результатов когнитивных тестов между исследуемыми группами лиц нами были обнаружены статистически значимо более низкие показатели исполнительного функционирования, рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости у пациентов с коморбидным течением алкогольной зависимости и аффективного расстройства. Эти данные подтверждают гипотезу о кумулятивном эффекте

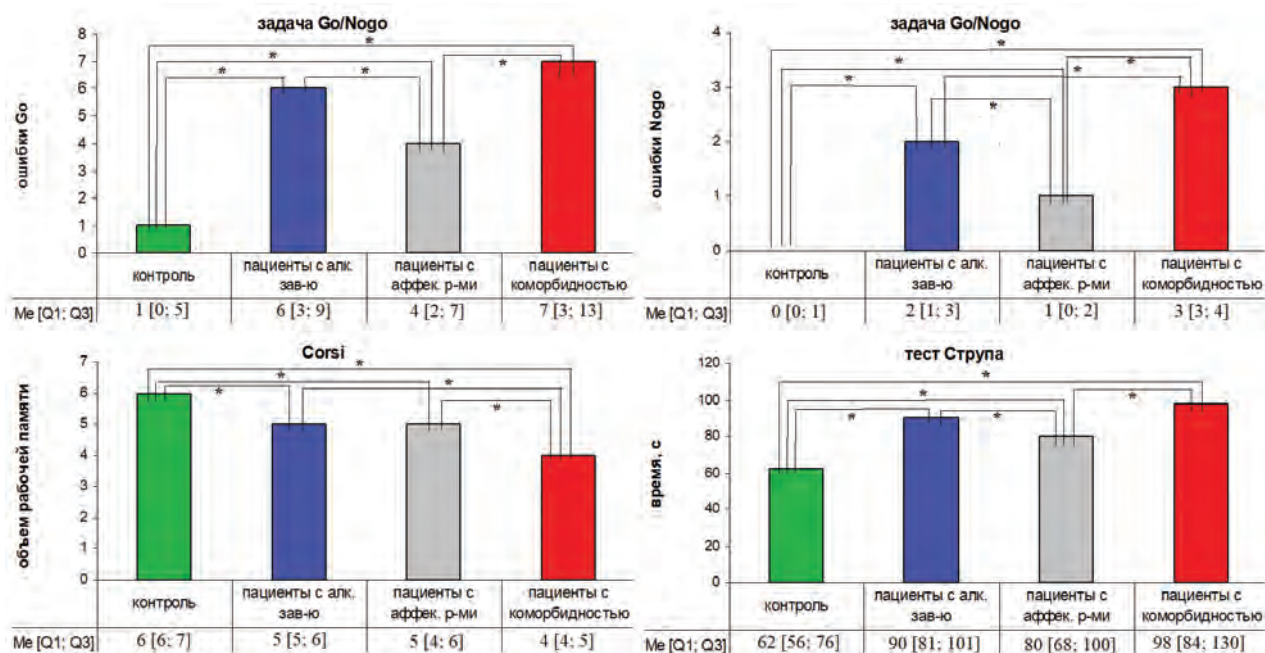


Рис 1. Результаты когнитивных тестов

Примечание: * — уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна-Уитни; Me — медиана, Q1 и Q3 — нижний и верхний квартили

Fig. 1. Results of cognitive tests

коморбидных расстройств в психиатрии, в частности алкоголизма и аффективных расстройств [30].

Исследование когнитивных функций является важной задачей в диагностике психических расстройств в клинической практике. Мы предполагаем, что более грубые нарушения когнитивного функционирования при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств могут объяснять высокую терапевтическую резистентность, повышенный суицидальный риск, склонность к рецидивам и т.д. Однако, необходимы дальнейшие исследования, чтобы сделать окончательный вывод о влиянии когнитивного дефицита на клинические особенности течения коморбидности алкоголизма и аффективных расстройств.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что наличие коморбидности алкогольной зависимости и аффективного расстройства у пациентов приводит к значительному ухудшению когнитивных функций: исполнительного контроля, рабочей памяти, внимания и когнитивной гибкости по сравнению со здоровыми лицами, а также пациентами, страдающими только алкогольной зависимостью или аффективным расстройством.

Исследование выполнено при поддержке администрации Томской области и гранта РФФИ 19-413-703007.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Розин АИ, Рощина ОВ, Пешковская АГ, Белокрылов ИИ. Коморбидные сочетания алкогольной зависимости и депрессивных расстройств. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;(4):40–45. Rozin AI, Roshchina OV, Peshkovskaja AG, Belokrylov II. Komorbidnye sochetaniya alkogol'noj zavisimosti i depressivnyh rasstrojstv. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2018;(4):40–45. (In Russ.).
2. Васильева СН, Симуткин ГГ, Счастный ЕД. Клинико-динамические характеристики биполярного аффективного расстройства при коморбидности с другими психическими расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2017;(2):16–20. Vasil'eva SN, Simutkin GG, Schastnyj ED. Kliniko-dinamicheskie harakteristiki bipoljarnogo affektivnogo rasstrojstva pri komorbidnosti s drugimi psihicheskimi rasstrojstvami. *Sibirskij vestnik psichiatrii i narkologii*. 2017;(2):16–20. (In Russ.).
3. Гофман АГ, Яшкина ИВ, Понизовский ПА, Кожина ТА. Алкоголизм и наркомания в России. *Наркология*. 2016;(2):6–12. Gofman AG, Jashkina IV, Ponizovskij PA, Kozhinova TA. Alkogolizm i narkomanija v Rossii. *Narkologija*. 2016;(2):6–12. (In Russ.).
4. Понизовский ПА, Гофман АГ. Депрессия у больных с алкогольной зависимостью. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;(7):146–150. Ponizovskij PA, Gofman AG. Depressija u bol'nyh s alkogol'noj zavisimost'ju. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;(7):146–150. (In Russ.).
5. Briere FN, Rohde P, Seeley JR, Klein D, Lewinsohn PM. Comorbidity between major depression and alcohol use disorder from adolescence to adulthood. *Compr. Psychiatry*. 2014;(3):526–533. DOI: 10.1016/j.comppsy.2013.10.007
6. Becker A, Ehret AM, Kirsch P. From the neurobiological basis of comorbid alcohol dependence and depression to psychological treatment strategies: study protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*. 2017;(17):153. DOI: 10.1186/s12888-017-1324-0
7. Balanza-Martinez V, Crespo-Facorro B, Gonzalez-Pinto A, Vieta E. Bipolar disorder comorbid with alcohol use disorder: focus on neurocognitive correlates. *Front Physiol*. 2015;(6):108. DOI: 10.3389/fphys.2015.00108
8. Jeanblanc J. Comorbidity Between Psychiatric Diseases and Alcohol Use Disorders: Impact of Adolescent Alcohol Consumption. *Curr. Addict. Rep*. 2015;(2):293–301. DOI: 10.1007/s40429-015-0076-5
9. Сиволап ЮП. Антидепрессанты в лечении алкоголизма. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2012;(5):32–35. Sivolap JP. Antidepressanty v lechenii alkogolizma. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova. Specvypuski*. 2012;(5):32–35. (In Russ.).
10. Рощина ОВ, Розин АИ, Счастный ЕД, Бохан НА. Клиническое значение коморбидности аффективных расстройств и алкогольной зависимости. *Бюллетень сибирской медицины*. 2019;(4):110–118. Roshchina OV, Rozin AI, Schastnyj ED, Bohan NA. Klinicheskoe znachenie komorbidnosti affektivnyh rasstrojstv i alkogol'noj zavisimosti. *Bjulleten' sibirskoj mediciny*. 2019;(4):110–118. (In Russ.).
11. Сергина ВА, Логинов ИП. Коморбидность расстройств депрессивного спектра и алкогольной зависимости. *Дальневосточный медицинский журнал*. 2014;(3):100–106. Sergina VA, Loginov IP. Komorbidnost' rasstrojstv depressivnogo spektra i alkogol'noj zavisimosti. *Dal'nevostochnyj medicinskij zhurnal*. 2014;(3):100–106. (In Russ.).
12. Галкин СА. Клинико-нейрофизиологические особенности коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств. *Неврологический вестник*. 2019;(3):57–59. Galkin SA. Kliniko-nejrofiziologicheskie osobennosti komorbidnosti alkogol'noj zavisimosti i affektivnyh rasstrojstv. *Nevrologicheskij vestnik*. 2019;(3):57–59. (In Russ.).
13. Ветрилэ ЛА, Невидимова ТИ, Давыдова ТВ, Захарова ИА, Савочкина ДН, Галкин СА, Бохан НА. Аутоантитела к нейромедиаторам дофамину, но-

- радреналину, серотонину, глутамату и ГАМК при коморбидном течении депрессии и алкогольной зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия*. 2019;(4):5–12.
- Vetrlje LA, Nevidimova TI, Davydova TV, Zaharova IA, Savochkina DN, Galkin SA, Bohan NA. Autoantitela k nejromediatoram dofaminu, noradrenalinu, serotoninu, glutamatu i GAMK pri komorbidnom techenii depressii i alkogol'noj zavisimosti. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija*. 2019;(4):5–12. (In Russ.).
14. Галкин СА, Симуткин ГГ, Васильева СН, Кисель НИ, Мандель АИ, Иванова СА. Особенности спектральных характеристик ЭЭГ при коморбидности алкогольной зависимости и аффективных расстройств. *Психическое здоровье*. 2019;(7):24–30.
- Galkin SA, Simutkin GG, Vasil'eva SN, Kisel' NI, Mandel' AI, Ivanova SA. Osobennosti spektral'nyh harakteristik EEG pri komorbidnosti alkogol'noj zavisimosti i affektivnyh rasstrojstv. *Psihicheskoe zdorov'e*. 2019;(7):24–30. (In Russ.).
15. Le Berre AP, Fama R, Sullivan EV. Executive Functions, Memory, and Social Cognitive Deficits and Recovery in Chronic Alcoholism: A Critical Review to Inform Future Research. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*. 2017;(8):1432–1443. DOI: 10.1111/acer.13431
16. Пешковская АГ, Галкин СА. Когнитивный контроль при алкогольной зависимости и его нейрокорреляты. *Вопросы наркологии*. 2018;(12):65–80.
- Peshkovskaja AG, Galkin SA. Kognitivnyj kontrol' pri alkogol'noj zavisimosti i ego nejrokorreljaty. *Voprosy narkologii*. 2018;(12):65–80. (In Russ.).
17. Bernardin F, Maheut-Bosser A, Paille F. Cognitive impairments in alcohol-dependent subjects. *Front. Psychiatry*. 2014;(5):78. DOI: 10.3389/fpsy.2014.00078
18. Галкин СА, Пешковская АГ, Симуткин ГГ, Васильева СН, Рощина ОВ, Иванова СА, Бохан НА. Нарушения функции пространственной рабочей памяти при депрессии легкой степени тяжести и их нейрофизиологические корреляты. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2019;(10):56–61.
- Galkin SA, Peshkovskaja AG, Simutkin GG, Vasil'eva SN, Roshhina OV, Ivanova SA, Bohan NA. Narusheniya funkcii prostranstvennoj rabochej pamjati pri depressii legkoj stepeni tjazhesti i ih nejrofiziologicheskie korreljaty. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2019;(10):56–61. (In Russ.).
19. Bilyukov RG, Nikolov MS, Pencheva VP. Cognitive Impairment and Affective Disorders in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Front Psychiatry*. 2018;(9):357. DOI: 10.3389/fpsy.2018.00357
20. Янушко МГ, Шаманина МВ, Киф Р, Шипилин МЮ. Когнитивные нарушения при аффективных расстройствах. Способы диагностики и возможности коррекции. *Современная терапия психических расстройств*. 2015;(4):8–13.
- Janushko MG, Shamanina MV, Kif R, Shipilin MJu. Kognitivnye narusheniya pri affektivnyh rasstrojstvah. Sposoby diagnostiki i vozmozhnosti korrekcii. *Sovremennaja terapija psichicheskikh rasstrojstv*. 2015;(4):8–13. (In Russ.).
21. Hunt S, Kay-Lambkin F, Baker A, Michie P. Systematic review of neurocognition in people with co-occurring alcohol misuse and depression. *Journal of Affective Disorders*. 2015;(179):51–64. DOI: 10.1016/j.jad.2015.03.024
22. Lee R, Dore G, Juckes L, Regt T, Naismith S, Lagopoulos J, Tickell A, Hickie I, Hermens D. Cognitive dysfunction and functional disability in alcohol-dependent adults with or without a comorbid affective disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*. 2015;(3):222–231. DOI: 10.1080/13546805.2015.1014031
23. Höijer I, Ilonen T, Löyttyniemi E, Salokangas R. Neuropsychological performance in patients with substance use disorder with and without mood disorders. *Nordic Journal of Psychiatry*. 2020;(1). DOI: 10.1080/08039488.2020.1734079
24. Gomez P, Ratcliff R, Perea M. A model of the go/no-go task. *J. Exp. Psychol. Gen*. 2007;(3):389–413. DOI: 10.1037/0096-3445.136.3.389
25. Brunetti R, Del Gatto C, Delogu F, eCorsi: implementation and testing of the Corsi block-tapping task for digital tablets. *Front. Psychol*. 2014;(5):939. DOI: 10.3389/fpsyg.2014.00939
26. Mead LA, Mayer AR, Bobholz JA, Woodley SJ, Cunningham JM, Hammeke TA, Rao SM. Neural basis of the Stroop interference task: response competition or selective attention? *J. Int. Neuropsychol. Soc*. 2002;(6):735–742. DOI: 10.1017/s1355617702860015
27. Roberts W, Miller MA, Weafer J, Fillmore MT. Heavy drinking and the role of inhibitory control of attention. *Exp. Clin. Psychopharmacol*. 2014;(2):133–140. DOI: 10.1037/a0035317
28. Palmwood EN, Kropfingier JW, Simons RF. Electrophysiological indicators of inhibitory control deficits in depression. *Biol. Psychol*. 2017;(130):1–10. DOI: 10.1016/j.biopsycho.2017.10.001
29. Epp AM, Dobson KS, Dozois DJ, Frewen PA. A systematic meta-analysis of the Stroop task in depression. *Clin. Psychol. Rev*. 2012;(4):316–328. DOI: 10.1016/j.cpr.2012.02.005
30. Uekermann J, Daum I, Schlebusch P, Wiebel B, Trenckmann U. Depression and cognitive functioning in alcoholism. *Addiction*. 2003;(11):1521–1529. DOI: 10.1046/j.1360-0443.2003.00526.x

Сведения об авторах

Галкин Станислав Алексеевич, аспирант, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-7709-3917

E-mail: s01091994@yandex.ru

Пешковская Анастасия Григорьевна, младший научный сотрудник, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-3951-395X

E-mail: letter.87@mail.ru

Кисель Наталья Игоревна, кандидат медицинских наук, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-5607-7491

E-mail: tashakisa@yandex.ru

Васильева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0001-7600-7557

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Иванова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии, заместитель директора по научной работе, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0001-7078-323X

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Бохан Николай Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, директор НИИ психического здоровья, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии, наркологии с курсом медицинской психологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, Россия, ORCID ID 0000-0002-1052-855X

E-mail: mental@tnimc.ru

Information about the authors

Stanislav A. Galkin, PhD, Student, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-7709-3917

E-mail: s01091994@yandex.ru

Anastasia G. Peshkovskaya, Researcher, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-3951-395X

E-mail: letter.87@mail.ru

Nataliya I. Kisel, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-5607-7491

E-mail: tashakisa@yandex.ru

Svetlana N. Vasilieva, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0001-7600-7557

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Svetlana A. Ivanova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Laboratory of Molecular Genetics and Biochemistry, Deputy Director for Science, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0001-7078-323X

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Nikolay A. Bokhan, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Academician of the Russian Academy of Sciences, Director of the Mental Health Research Institute, Head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology with the Course Medical the Psychology of the Siberian State Medical University of Russia, Tomsk, Russia, ORCID ID 0000-0002-1052-855X

E-mail: mental@tnimc.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Галкин Станислав Алексеевич/Stanislav A. Galkin

E-mail: s01091994@yandex.ru

Дата поступления 13.04.2020
Received 13.04.2020

Дата рецензии 19.05.2020
Revised 19.05.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020

Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19

Осколкова С.Н.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского»
МЗ России, Москва, Россия

КЛИНИЧЕСКИЕ
СЛУЧАИ

Резюме

Актуальность исследования обусловлена значительной частотой психических расстройств в период инфекционных заболеваний. Эпидемия новой коронавирусной инфекции в России в 2020 г. оказалась сопряжена с различными факторами, способствующими развитию панической тревоги, возникновению реактивных и/или индуцированных психических расстройств и обострению уже имевшихся. Однако прицельного анализа таких расстройств в отечественной литературе пока не представлено. **Цель исследования:** описание феноменологии и возможного генеза некоторых психических нарушений в период пандемии коронавирусной инфекции. **Пациенты и методы:** клиничко-психопатологический (интервью), экспериментально-психологический (ММПИ, опросник качества жизни). Обследованы 13 человек в возрасте 14–66 лет, оказавшихся в поле зрения психиатра (ПНД, отделения платных услуг НМИЦПН им. В.П. Сербского), в том числе онлайн. Больные шизофренией и расстройствами шизофренического спектра не включались в исследование. **Результаты:** психические расстройства в период пандемии новой коронавирусной инфекции представляют феноменологически и этиологически разнородную группу. Возраст, пол и социальный статус не имеют определяющего значения. Вероятно, основную роль в возникновении указанных расстройств играют предшествующие психические и личностные особенности обследованных, такие как наличие пограничной психопатологии, внушаемость, эмоциональная зависимость, степень стрессоустойчивости, переживание одиночества, отношение к смерти, наличие соматических заболеваний. **Выводы:** психические расстройства в период эпидемии коронавируса, по предварительным данным, кардинально не отличаются от расстройств при других эпидемиях или при воздействии чрезвычайных факторов. Однако патогенное значение при данной эпидемии могла приобрести длительная социальная изоляция и постоянные объяснения ее необходимости, что могло вызывать длительную тревогу и истощение механизмов психологической защиты. С учетом указанных факторов и риска развития тревожных опасений в связи с экономическим кризисом представляется целесообразным рассматривать эпидемию коронавирусной инфекции как медико-социальное явление, требующее комплексного психолого-психиатрического изучения.

Ключевые слова: коронавирусная пандемия; психические расстройства; амбулаторные случаи.

Для цитирования: Осколкова С.Н. Амбулаторные случаи психических нарушений в период коронавирусной пандемии COVID-19. *Психиатрия*. 2020;18(3):49–57. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-49-57>

Конфликт интересов отсутствует

Out-Patient Cases of Mental Disorders in COVID-19

Oskolkova S.N.

V.P. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia

CASES

Summary

Background: The relevance of publication is due to the significant frequency of mental disorders during the times of infectious diseases. The coronavirus epidemic in Russia in 2020 was associated with various factors contributing to panic experience, the occurrence of reactive and / or induced mental disorders and exacerbation of existing ones. However, a targeted analysis of such disorders is not yet presented in the domestic scientific literature. **The aim:** to describe the symptoms and the phenomenology of some mental disorders during the coronavirus epidemic and to discuss its possible pathway. **Materials and methods:** 13 persons aged 14–66 years admitted to out-patient clinics were examined by psychiatrist. Clinical interview was used as well as experimental psychological examination (MMPI scale) and WHO quality of life questionnaire. Some patients and their relatives or other informants were interviewed on-line. Schizophrenia patients and patients with schizophrenic spectrum disorders were not included in the research. **Discussion of results:** mental disorders during the coronavirus epidemic present heterogeneous group due to phenomenological and etiological differences. Age, gender and social status are not critical. It is likely that the preceding personality characteristics such as the presence of borderline psychopathology, suggestibility, emotional dependence, stress tolerance, loneliness, attitude to death, somatic diseases could play the main role in the occurrence of these disorders. **Conclusions:** according to preliminary data, mental disorders during the period of the coronavirus epidemic do not fundamentally differ from disorders during other epidemics or emergency situation. However, long-term social isolation of people

due to contact limitation and repeated explanations of its necessity in media could cause long-term anxiety and depletion of psychological defense mechanisms, acquired great pathogenic significance in this epidemic. Taking into account the mentioned factors and impact of economic crisis anxiety, COVID-19 and its psychological and psychiatric consequence may be considered as needed research.

Keywords: COVID-19; mental disorders; out-patient cases.

For citation: Oskolkova S.N. Out-Patient Cases of Mental Disorders in COVID-19. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):49–57. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-49-57>

There is no conflict of interest

Он открыл шкаф, вынул из стерилизатора две гигроскопические маски, протянул одну Рамберу и посоветовал ее надеть. Журналист спросил, помогает ли маска хоть от чего-нибудь, и Тарру ответил: нет, зато действует на других успокоительно.

А. Камю, «Чума»

ВВЕДЕНИЕ

Эпидемии сопровождают человечество всю историю развития, влияют на политические процессы (Осколков П.В., 2020) и даже на ход истории [1]. По мнению политологов и вирусологов (Дударев А., Фельдблюм И., 2020), пандемии обычно сопровождаются глобальными экономическими и социальными катаклизмами [2]. Человечество пережило пять пандемий чумы, семь пандемий холеры, много пандемий натуральной оспы, эпидемии тифа и полиомиелита. Во время Юстиниановой чумы (551–580 гг.) в Восточной Римской империи умерли 100 млн человек.

Несмотря на огромную роль эпидемий и пандемий в жизни людей и государств, психические расстройства в такие периоды изучались недостаточно. Вместе с тем любая эпидемия влечет за собой изменения психических процессов и поведения, по сути, являясь огромным стрессом или чрезвычайной ситуацией [3, 4]. Все хроники эпидемий чумы свидетельствуют об изменении поведения людей с погружением в излишества, разврат и презрение к законам. Отмечалось и учащение самоубийств. Сознание неминуемой смерти сопровождалось пренебрежением соблюдения приличий, и это касалось представителей всех сословий. С психопатологической точки зрения снижались или почти утрачивались критические способности. От чумных эпидемий сохранилось и слово «карантин» (Фукидид, 1981; Бокаччо Дж., 1992) [5, 6]. Впрочем, карантин и изоляцию применяли и при эпидемиях холеры, натуральной оспы, гриппа «испанки».

В литературе описан спор между К. Vonhoeffler и М. Specht о возникновении экзогенных депрессий при инфлюэнце [7]. К. Kleist [8] сообщал о случае семейного возникновения психических расстройств при эпидемии гриппа. В XX веке много внимания уделялось ВИЧ-инфекции и обусловленной этим заболеванием социальной изоляцией. У больных ВИЧ описывались выраженные нарушения социальной и личностной адаптации с протестными реакциями, стремлением к самоизоляции и сокрытию заражения [9].

У отдельных личностей во все времена изоляция способствовала творчеству, но это было редкостью,

а произведения несли печать тревоги и депрессии. У. Шекспир в 1606 г. в период эпидемии чумы сочинил «Короля Лира» [10], Скотт Фицджеральд, переживая «испанку», завершал написание романа, Пушкин в Болдино писал стихи (1830), переживая эпидемию холеры [11]. Среди населения всегда распространялись слухи, не менее устрашающие, чем сами проявления эпидемии. Впрочем, до возможностей современных средств информации и их ничем не ограниченного влияния было еще очень далеко...

Эпидемия новой коронавирусной инфекции 2020 г. в России неизбежно оказалась сопряженной с воздействием различных факторов, способствующих возникновению панических опасений, развитию реактивных и/или индуцированных психических расстройств и обострению уже имевшихся. Однако прицельного анализа таких расстройств со статистическими данными в отечественной научной литературе пока не представлено.

Цель исследования — описание феноменологии и обсуждение патогенеза некоторых психических нарушений в период эпидемии коронавирусной инфекции.

Пациенты и методы: клинико-психопатологическим методом (интервью) при получении информированного согласия обследованы 19 человек в возрасте 14–66 лет, обратившихся в ПНД или в отделения платных услуг НМИЦПН им. В.П. Сербского). 12 человек из 19 обследованы экспериментально-психологическим методом с использованием версии ММРІ (сокращенный тест МИНИ-СМИЛ из 65 вопросов). Для оценки качества жизни применялся краткий опросник В03. Обследование пациентов проводилось на амбулаторном приеме, а также «удаленно», в рамках видео- или аудиоконференции, в том числе в онлайн-версии.

Статистическая обработка результатов не ставилась задачей и не проводилась ввиду клинической разнородности и малого объема выборки (число наблюдений было меньше необходимого при малой случайной выборке). Не представлялось возможным определить, подчиняются ли количественные показатели описанных психических нарушений при коронавирусе нормальному распределению [12]. Не все пациенты были обследованы единообразно и полностью с использованием всех вышеназванных методов. 7 человек вначале дали согласие на полное обследование, но после клинического интервью изменили решение, предположив, что врачи тоже могут быть больны, но еще не знают об этом и могут заразить пациентов коронавирусом. О психическом состоянии 6 человек в возрасте 18–23 лет можно было судить только по интервью.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В отличие от большинства чрезвычайных ситуаций при эпидемии новой коронавирусной инфекции 2020 г. в России люди оказались в социальной изоляции, нередко в условиях скученности в тесном жилье. Произошли значительные изменения социальных связей и жизненных планов. У многих существенно снизилось качество жизни, случилась потеря работы или снижение материального достатка в целом. Дистанционная работа членов семьи нередко негативно влияла на отношения в семье, у одних лиц вызывая раздражение и недовольство, у других — переживание неудовлетворенности вследствие невозможности занятости таким способом. Таким образом, изоляция психологически часто дополнительно увеличивала контакты, иногда нежелательные, усиливала механизмы взаимной индукции, становилась дополнительным стрессором. Соответственно, создавались условия для возникновения индуцированных реактивных состояний (Макушкин Е.В.) [13] различной структуры — бредовой, отражающей депрессивно-ипохондрические идеи, аффективной — с симптомами депрессии, идеями самоуничтожения и недостойностью медицинской помощи, страхом смерти — своей и близких. В индуцированных психических расстройствах в ситуации пандемии отдельная роль отводится СМИ, поставляющим данные о болезни, числе больных, что, естественно, необходимо для соблюдения карантина. Наряду с официальной информацией, СМИ иногда используют непроверенные или неуточненные сведения, содержание которых питает психогении. В настоящей ситуации эпидемии есть основания говорить о социально-стрессовых расстройствах психики и поведения. Такие расстройства описаны при воздействии различных психогенных факторов, например в работах Ю.А. Александровского [14], В.А. Солдаткина [15], В.В. Кашеева и соавт. [16]. Нередко первичное бредовое расстройство или истерическая депрессия развивается у лиц пожилого возраста, имеющих различную соматическую патологию или отличающихся авторитарными проявлениями в поведении в семье. Минимальные соматические симптомы трактуются ими как признаки заражения вирусом с фиксацией на них. Затем другие члены семьи, совместно проживающие лица начинают разделять идеи произошедшего заражения. Это сопровождается взаимно усиливающейся паникой, звонками знакомым с просьбами купить как можно больше лекарств, даже не очень подходящих, вызовами скорой помощи. Нередко на фоне длительной тревоги в условиях изоляции, изменения привычного жизненного стереотипа независимо от возраста развивается синдром хронической усталости, что тоже может трактоваться как первый признак коронавирусной инфекции. В таких случаях возникают расстройства психики и поведения невротического уровня вследствие истощения психологических механизмов вытеснения и в целом центральной нервной системы. В других случаях про-

исходит резкое усиление религиозного чувства или/и поиск берегов, мер защиты от вируса или микробов. При этом поведение может обретать утрированные или даже нелепые формы. В единичных случаях возникало подобие госпитализма с опасением возвращения к обычной жизни.

КЛИНИЧЕСКИЕ ПРИМЕРЫ

Случай 1. Профессор университета, 53 года, проводя занятие онлайн, во избежание заражения коронавирусом надела на голову трусы мужа, считая это надежной защитой от вирусной инфекции. Хотя механизм заражения даже не обсуждался в семье, муж разделял правильность таких действий. Психиатр университета выяснил, что анамнез женщины психопатологически не отягощен, в жизни болела мало. Замуж вышла после 30 лет, детей нет, к мужу сохраняет привязанность, во всем слушается мужа, «обожеествляет» его, считает, что он не может ошибаться. Пациентка неохотно сообщила, что муж (по профессии физик) неоднократно высказывал предположение о близости биологических вирусов и «вирусов» в Сети, допускал возможность заражения онлайн и полагал, что это может быть доказано. Супруги живут в маленькой квартире, расстаются только на время работы. Было рекомендовано растительное седативное средство и более подробное обследование в НМИЦПН им. В.П. Сербского. Предварительный диагноз: «индуцированное бредовое расстройство?» (F 24).

Случай 2. Во время лекции профессора один студент, слушая лекцию, закутался в одеяло. В ответ на вопрос преподавателя сообщил, что, по его мнению, коронавирус может соединяться с компьютерными «вирусами», что усиливает вероятность заражения. По данным преподавателей и студентов, высказанным психиатру университета, ранее у этого студента отчетливых отклонений в поведении и высказываниях не отмечалось. Однако он часто бывал тревожен и обеспокоен своим здоровьем. При обращении в диспансер по инициативе родителей состояние у молодого человека расценено как реактивное с эмоционально-лабильной структурой личности и интернет-зависимостью. Рекомендации психотерапевтические, назначен седативный препарат. Предварительный диагноз: «ипохондрическое расстройство?» (F 45.2).

Случаи 3 и 4. В ситуации постоянных панических опасений заразиться вирусом у некоторых людей актуализируются архетипы памяти, связанные с древними оберегами, мистикой. В одном случае понятие «мой дом — моя крепость» обретает особое значение. Известно, что значительная часть населения выбрала самоизоляцию на даче, в условиях, не очень пригодных к длительному проживанию. По наблюдению автора, причина не только в утверждениях о пользе свежего воздуха. Автору статьи известен случай (супруги 60 и 65 лет), когда, живя на даче, они решили усилить защитные возможности своего домика и перед дверью поставили мешки с солью. Однако соседям было дано бытовое объяснение —

«защита от воров». О мистическом значении соли на Руси известно давно (считалось, что соль помогает от недугов и неприятностей). При целенаправленной беседе супруги согласились побеседовать с психиатром (знакомым волонтера) для «медицинской науки». Дополняя друг друга, жаловались на различные невзгоды (недостаток денег, невнимание детей, трудности жизни на холодной даче, при этом у них на глаза наворачивались слезы). В анамнезе психопатологические расстройства не выявлены, однако оба супруга наблюдаются у кардиолога и терапевта. Во время осмотра оба признались, что часто засыпают у телевизора, боясь пропустить важные новости. В последнее время пристально следят за информацией о коронавирусе, испытывают тревогу, ухудшение памяти и нередко просыпаются от страшных снов. Рекомендовано по возвращении обратиться к психиатру по месту жительства. Предварительный диагноз: «смешанное тревожное и депрессивное расстройство, неуточненное?» (F 41.2).

Случаи 5, 6. У супругов 55 и 60 лет после введения режима самоизоляции в период новой инфекции изменилось поведение с актуализацией поведения, близкого по проявлениям к языческим формам в период опасности, что обратило на себя внимание взрослых детей. Пожилые люди при самоизоляции на даче систематически произносили заклинания с просьбами пощадить их и «защитить от новой чумы», стоя перед можжевельником, гладили его. Иногда вслух повторяли, что «вирус хороший, добрый, их не тронет». Приносили растению фрукты и клали у корней. Состояние здоровья сына и невестки их мало интересовало. Сын обратился к частнопрактикующему психиатру, который приехав на дачу, предложил с ними побеседовать. Супруги согласились, не желая обижать сына и считая, что обижать никого нельзя. Рассказали, что живут вместе 30 лет, все хорошо, «им повезло». Жена пожаловалась, что «муж не сразу поверил в возможности древней защиты, но потом понял». В анамнезе мужчины и женщины психопатологических расстройств не выявлено. Известно, что мать женщины была знахаркой, делала обереги от разных проблем из трав. Супруги в течение жизни не были религиозны. Жена, по мнению мужа, в последние годы «немного нервная, часто плачет». Она тут же пояснила, что жаль уходящей молодости. Оба повторяли, что коронавирус ругать нельзя: «люди стали неправильно жить, и он пришел». Рекомендована психотерапия, короткий курс приема транквилизаторов и установка на занятость. При повторном посещении предложены психологическое исследование и опросник качества жизни. Супруги согласились неохотно, но потом увлеклись. Даны рекомендации заниматься посильной работой на даче, смотреть с молодой семьей кинофильмы и слушать музыку. Предварительный диагноз: «смешанное тревожное и депрессивное расстройство, неуточненное?» (F 41.2), «индуцированное бредовое расстройство?» (F 24).

Случаи 7, 8. У пациентов в период эпидемии коронавируса проявились или усилились обсессивно-ком-

пульсивные расстройства. По наблюдениям врачей ПНД, учащение или обострение этих проявлений охватывает очень широкий возрастной диапазон — от подросткового до инволюционного возраста пациентов.

Случаи 9 и 10 касаются двух подростков. В диспансер обратилась их мать. Один из них, подросток 16 лет, постоянно протирает ручки дверей в квартире, моет руки и трет их щеткой до появления ссадин. Закупил все возможные обеззараживающие средства. Его поведение постепенно стала повторять сестра 14 лет. И брат, и сестра много раз в день моют кота, средствами, от которых у животного выпадает шерсть, кот перестал есть, но это не останавливает брата и сестру, жалости к домашнему животному они не испытывают. Более того, подростки стали высказывать предположение, что кот тоже может являться переносчиком коронавируса. Оба подростка стали давать аффективные реакции на замечания домашних. Официальной статистике о редкости заболевания в таком возрасте не верят. Следует отметить, что ранее отношения брата с сестрой были отдаленными. В период эпидемии произошло быстрое сближение с вовлечением механизмов взаимной индукции. Наследственность подростков психопатологически не отягощена. Воспитывались матерью и бабушкой по типу гиперопеки, отец ушел из семьи. Перестали прислушиваться к мнению матери. Твердили, что им нельзя болеть, надо во всем надеяться на себя. Рекомендовано предоставить им раздельную занятость посильным трудом, динамическое наблюдение. Предварительный диагноз: «обсессивный синдром» у брата, у сестры — «индуцированного генеза?» (F 42.8).

Случаи 11 и 12. Мать и дочь, жители многоэтажного дома, работающие в разных местах, вместо работы попеременно «несут вахту» у лифта, опрыскивая входящих, включая курьеров, дезинфицирующими растворами. Это происходило и ночью, женщины почти не спали. К входящим обращаются с вопросом, часто ли они молятся. По вызову соседей осмотрены врачом скорой психиатрической помощи, мать и дочь не госпитализировали, только провели беседу, и они продолжали вести себя по-прежнему. В беседе заявляли, что рады видеть любого врача, «даже психиатра», в последующем наблюдались психиатром амбулаторно. Из анамнеза известно, что обе женщины (54 и 26 лет) всегда были склонными к тревожной ажитации. В беседе с врачом многословны, повторяют, что столько испытали в жизни, что и эпидемия их не обойдет. Повторяют тоном убежденности услышанную где-то теорию, что «вирус инопланетный и не щадит людей». Считают соседей бездушными, враждебными, уверяют, что, если кто-то из них умрет, никто из соседей не расстроится. По словам соседей, мать всегда была негативно настроена к окружающим и с такими установками воспитала дочь, всячески контролировала общение дочери, полностью ее подчинив. Внушала, что дочь (преподаватель в школе) без нее пропадет. Дочь отдельно с психиатром беседовать не стала, плакала и качала головой, опустив

глаза. Мать согласилась зайти к психотерапевту по месту жительства, «раз нужно науке, да и людей посмотреть». Через некоторое время уговорила дочь пойти на консультацию в НМИЦПН им. В.П. Сербского. Предварительный диагноз: «смешанное тревожное и депрессивное расстройство, неуточненное» в обоих случаях (?) (F 41.2); у дочери, возможно, «индуцированного генеза».

Случай 13. Женщина, 66 лет, ходит ко всем соседям, звонит знакомым, выпрашивая парацетамол, утверждая, что без него она умрет от коронавируса сразу, а они — нет. Свое мнение ничем не аргументирует или прямо заявляет, что они так ужасны, что «и вирус не возьмет». При этом не замечает нелепости, что обращается за помощью к «ужасным людям». Неоднократные ночные визиты заставили соседей обратиться за советом в ПНД. От обследования психиатром сначала категорически отказалась. Родственники, живущие в соседней квартире, охарактеризовали пациентку как очень эгоистичную, одинокую, часто утверждающую, что тяжело больна. Жаловались, что у нее бывают «истерики» с плачем и стоном, иногда специально ударяется головой о стену. Утратив возможность совершать прогулки, стала «невыносима» — стучит по ночам в стену, бросает предметы, чтобы родственники пришли к ней. Рекомендовано в случае появления агрессивности сразу обращаться за психиатрической помощью. Через несколько дней родственники и больная посетили амбулаторно НМИЦПН им. В.П. Сербского. У женщины очевидное «органическое расстройство личности, связанное с церебрально-сосудистыми изменениями, начальный этап деменции» (F 07.08), «смешанное тревожное и депрессивное расстройство» (F 41.2).

У 6 человек, обратившихся в ПНД в связи с изменениями поведения по настоянию родственников, в процессе расспроса (клинического интервью) изменилось отношение к более полному обследованию, несмотря на изначальное согласие. Появились опасения, что врач тоже может быть болен, но не знает об этом и долго общаться не следует. В эту группу входили только молодые люди 18–23 лет, не желавшие постоянно жить со старшими родственниками. Их отличала фиксация на возрасте родственников — «старше 60 лет», у некоторых возникали истерические реакции при тактильных контактах с родными, транзиторные суицидальные мысли, периоды отказа от речевого контакта — чтобы «не долетела слюна с коронавирусом». В 3 случаях высказывались опасения по поводу жизни и учебы после отмены изоляции — как и что изменится. Некоторые в процессе интервью надевали на голову капюшон, меняли маску, садились боком. Убеждениям продолжать обследование не поддавались. Можно было предполагать тревожно-депрессивное расстройство с ипохондрическими включениями. Уточнение диагнозов в соответствии с МКБ-10 требовало ознакомления с анамнезом, уточнения выраженности аффективных нарушений, поведения и адаптации.

Полноценный клинический анализ описанных случаев пока не представляется возможным: больные соглашались на беседу максимально с двумя врачами или с психиатром и психологом, что явно недостаточно для традиционного разбора. Заочные клинические разборы с участием группы врачей в период очень неблагоприятной динамики заболеваемости коронавирусом в Москве не проводились. Клинические разборы планируются после окончания эпидемии и более полного обследования больных и получения катamnестических сведений.

В период изоляции и фиксации на информации о коронавирусе участились суицидальные мысли и аутоагрессия, семейная гетероагрессия, появляется нетерпимость к близким людям. Такие данные сообщаются СМИ, и это можно констатировать у пациентов ПНД с пограничными расстройствами (личностными, органическими) в случаях ремиссии при шизофрении.

За период от начала пандемии коронавируса авторы выявляли суицидальные мысли и/или семейную гетероагрессию (вербальную и нетяжелую физическую) у 6 больных молодого возраста, осмотренных по направлению райвоенкомата или в связи с получением академического отпуска. Два молодых человека с аутоагрессией в анамнезе не пришли в диспансер, опасаясь заразиться по дороге. У пришедших на осмотр основные диагнозы были различными: «органическое личностное расстройство», «органическое эмоционально-лабильное расстройство», «шизотипическое расстройство личности с доминирующим невротоподобным синдромом», «умственное недоразвитие легкой степени в анамнезе». Суицидальные мысли, подтверждение агрессии в отношении близких выявлялись при целенаправленном расспросе, высказывались неохотно, прямо не связывались с эпидемией, но время их актуализации совпадало с началом изменений в жизни, изоляцией, массивной информацией СМИ об опасности нового вируса.

В представленных случаях пусковым фактором психопатологии являлись психогенные механизмы, связанные с опасностью заражения коронавирусом. Обращали на себя внимание многообразие феноменологии и различия глубины расстройств — от сверхценных до бредовых. В отличие от других известных чрезвычайных ситуаций [15, 16] о смертельной опасности при заболевании не говорилось, хотя такая вероятность всем была известна. Возможно, длительная изоляция, внезапная ограниченность общения «активировала» архетипы памяти, содержащие сведения о способах избегания опасности. При внезапной изоляции и ощущении изменения связи с окружающим миром (так же, как это было в блокадном Ленинграде, или при попадании в плен во время боевых действий, или у заложников при терактах) наряду с опасностью для здоровья и жизни, вероятно, происходит перестройка самосознания, не свойственная другим психогенным ситуациям (последствиям теракта, пожара, стихийного бедствия, распространению радиации и др.). Определенное значение в структуре психогении могут иметь

неполнота информации о новом вирусе, постоянное напоминание о сохраняющейся опасности заражения (то есть подкрепление «очага тревоги») с соответствующими нейрохимическими изменениями.

Как показывает практический опыт, при выраженных психических расстройствах превалирует фиксация на других психопатологических переживаниях, действии препаратов, а тематика эпидемии мало вписывается в клиническую картину, что, вероятно, отражает снижение социально ориентированных интересов и критики в целом.

Провести экспериментально-психологическое обследование (в частности, версию ММПИ МИНИ-СМИЛ) и применить краткий опросник В03 для оценки качества жизни удалось онлайн только у 13 человек в разное время. Это связано со сложностью передвижения в период карантина и отсутствием технических возможностей, а также желания обследованных, постоянно сосредоточенных на проблеме инфекции и изменении стереотипа жизни. По МИНИ-СМИЛ выявились наиболее частые отклонения по позициям «недостаточно откровенные ответы», «сверхконтроль», «пессимистичность», «эмоциональная лабильность», «тревожность». Из опрошенных больных субъективная оценка качества жизни при ответе на все пункты шкалы В03 (суммарный показатель) в 8 случаях составил до 133, что означало «плохое качество жизни» и в 5 случаях — от 133 до 180, то есть «среднее качество жизни».

Психическая эпидемия, по мнению психотерапевта А. Литвинова [17], нейро- и патопсихолога С.Н. Еникколопова [18], приносит не меньший вред, чем коронавирус. А. Литвинов обращает внимание на связь переживания паники с психосоматическим расстройством. С.Н. Ениколопов отмечает негативный эффект переживания страха, так как это путь к стрессу и снижению иммунитета [18]. Другие психологи также дают советы по уменьшению чувства паники во время пандемии коронавирусной инфекции [19, 20]. Но погруженные в проблемы самоизоляции люди «прикованы» к СМИ, освещающим число заболевших, умерших и симптомы заболевания.

В период эпидемии отмечается усиление аддикций, особенно употребления алкоголя. Как известно, алкоголь часто утяжеляет течение различных психических заболеваний. Вместе с тем, по данным торговли, в последние недели марта 2020 г. продажа виски, водки и пива значительно выросла. Это объяснялось стрессом, опасением, что в магазинах закончатся алкогольные напитки, распространением слухов о пользе алкоголя в период пандемии. Однако, согласно исследованиям О.Д. Остроумовой, А.М. Попковой (2018 г.), алкоголь может влиять на иммунную систему, особенно ослабленную стрессом, повышая вероятность пневмонии [21]. Подобная ситуация актуальна для употребления алкоголя при эпидемии коронавирусной инфекции. Наконец, алкоголь нередко усиливает аффективные нарушения, свойственные панике, и создается порочный круг.

Представляется важным подчеркнуть, что психические и аддиктивные расстройства нередко выступают как коморбидные. Обсессивно-компульсивные проявления включаются через механизм индуцируемой тревоги, но, как и панические, депрессивные симптомы, часто сочетаются с алкоголизацией. У обследованных больных химических аддикций не выявлено, однако в большинстве случаев формировалась временная зависимость от СМИ.

По данным иммуно-психопатологических сопоставлений известных отечественных исследователей Т.П. Ключник и В.П. Чехонина [22–25], при длительной тревоге и депрессии, коморбидных паническому расстройству, снижается иммунитет, искажаются иммунные реакции. В эпидемию, как и в других чрезвычайных ситуациях, это, естественно, очень нежелательно. Важно отметить, что возраст, пол и социальное положение не сказывались на психической реакции на эпидемию коронавируса. Несмотря на достаточно высокую религиозность общества, молитвы и обращения за помощью и защитой к Всевышнему не устраняют психические проблемы при эпидемии. Вероятно, за религиозной помощью обращается другая часть населения. Хотя многие храмы закрыты для посещения, но молиться можно успешно дома, при этом вовлекается психотерапевтический ресурс веры.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психические расстройства в период эпидемии коронавируса, по предварительным данным, кардинально не отличаются от расстройств при других эпидемиях или воздействии чрезвычайных факторов. Однако большое патогенное значение при данной эпидемии приобрели длительная изоляция людей и пространственные объяснения ее необходимости, что может вызывать стойкую тревогу и истощение механизмов психологической защиты. Приведенные случаи, конечно, не могут исчерпывать всех психопатологических нарушений (отклонений от психической нормы) и их особенностей в период эпидемии новой коронавирусной инфекции. Кроме того, во многих странах, включая Россию, она совпала с экономическим кризисом, создав непростые взаимосвязи. Сложности их уточнения обусловлены и значительным влиянием отношения общества к психиатрии в целом, и возможностями контакта изолированных людей с психиатром [26, 27]. Имеет значение также осведомленность о правах человека, и их постоянное совершенствование. Однако изучение проблемы замкнутого круга «эпидемия — изоляция — психические расстройства, снижение иммунитета — вероятность заражения» может стать основой дальнейших разработок взаимосвязи угрозы здоровью и изоляции и может способствовать оптимизации профилактики не только распространения инфекции, но и сопряженных психических расстройств. Механизмы этих расстройств могут быть изучены с современных позиций развития психиатрии, нейрохимии, иммуноло-

гии и общественных воззрений. Безусловно, важным в научном плане представляется изучение катамнеза обследованных больных, для начала — ближайшего катамнеза, то есть по окончании пандемии и возвращении к обычной жизни без самоизоляции и непосредственной угрозы заражения. Возможно, это позволит выявить новые сочетания личностных и социальных предикторов развития психогений, индуцированных психопатологических состояний. Во все времена в науке считается возможным и перспективным приведение первых феноменологических данных о новом явлении с попыткой установления причинно-следственной связи. Представляется, что психические расстройства при пандемии COVID-19 относятся к подобным случаям.

ВЫВОДЫ

Представленные случаи психопатологических нарушений (отклонений от психической нормы) в период эпидемии коронавируса иллюстрируют их возможное феноменологическое многообразие. Уточнение предикторов психических расстройств в таких ситуациях представляется актуальным. Патогенное значение при данной эпидемии наряду с другими факторами приобрели длительная изоляция людей и пространственные объяснения ее необходимости, что могло вызывать длительную тревогу и истощение механизмов психологической защиты. Необходим системный анализ данного явления и его последствий с современных позиций развития психиатрии, нейробиологии, иммунологии и общественных воззрений.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Осколков ФВ. Популизм и корона: как пандемия влияет на правые популистские партии Европы? *Аналитическая Работа* №15. IERAS. 2020;10(04):198. Доступно по адресу: <http://instituteofeurope.ru/images/uploads/analitika/2020/an198.pdf> [Дата обращения 28 апреля 2020 года].
Oskolkov FV. Populism and corona: how the pandemic affects the right-wing populist parties of Europe? *Analytical Paper* №15. IERAS. 2020;10(04):198. Available at: <http://instituteofeurope.ru/images/uploads/analitika/2020/an198.pdf> [Accessed 28 April 2020]. (In Russ.).
- Дударев А., Фельдблюм И.В., Шибанов А. Полумеры? *РБК-Пермь. Итоги*. Режим доступа: <https://www.youtube.com/watch?v=2rxfuqv97F4> (Дата обращения: 08.04.2020).
Dudarev A, Fel'dblyum IV, Shibanov A. Polumery? *RBK-Perm'. Itogi*. Available at: <https://www.youtube.com/watch?v=2rxfuqv97F4> [Accessed 08 April 2020]. (In Russ.).
- Психические расстройства при инфекционно-органических заболеваниях. В кн.: Руководство по психиатрии. Под ред. АС. Тиганова. М.: Медицина. 1999;(2):212–247.
- Khan S, Khan RA. Chronic Stress Leads to Anxiety and Depression An. *Psych. and Mental Health*. 2017.5(1):1–4. Available at: <https://www.jscimedcentral.com/Psychiatry/psychiatry-5-1091.pdf> [Accessed 19 June 2020].
- Фукидид. История. Пер. и примечания Г.А. Стратоновского. Л.: Наука. 1981:543.
Fukidid. Istoriya. Per. i primechaniya G.A. Stratonovskogo. L.: Nauka. 1981:543. (In Russ.).
- Бокаччо Дж. Декамерон. Пер. с итал. Н. Любимова. М.: МП «Фирма АРТ». 1992:464.
Bokachcho Dzh. Dekameron. Per. s ital. N. Lyubimova. M.: MP «Firma ART». 1992:464. (In Russ.).
- Bonhoeffer K. Die Symptomatischen Psychosen in Gefolge von Akuten Infektionen Und Inneren Erkrankungen. Leipzig u Wien. F. Deuticke. 1910:139.
- Kleist K. Die Influenzapsychosen und die Anlage zu Infektionspsychosen. Springer, Berlin, Heidelberg. 1920:58. <https://DOI.org/10.1007/978-3-642-90806-4>
- Мелкаму АЭ. Психические расстройства у больных ВИЧ-инфекцией. *Вестник Санкт-Петербургской госуд. медицинской академии имени И.И. Мечникова*. 2003;(1–2):209–210.
Melkamu AE. Psikhicheskie rasstroisrva u bolnykh VICH-infektsiey. *Vestnik Sankt-Peterburgckoy gosydarstvennoy meditsinskoy akademii imeni I.I. Mechnikova*. 2003;(1–2):209–210. (In Russ.).
- Оден УХ. Лекции о Шекспире. Пер с англ. М.: Изд. Ольги Морозовой. 2008:576.
Oden U.H. Lekcii o Shekspire. Per s angl. M.: Izdat. Ol'gi Morozovoj. 2008:576. (In Russ.).
- Пушкин АС. Письмо Плетневу П.А. (9 сент. 1830 г.) Болдино. Пушкин АС. Полное собр. сочинений. М.-Л. Изд. АН СССР. 1937–1959. т. 14. Переписка 1828–1831. М. 1941:112–113.
Pushkin AS. Pis'mo Pletnevu P.A. (9 sent. 1830 g.) Boldino. Pushkin AS. Polnoe sobr. sochineniy. vol. 14. Moscow. 1941:112–113. (In Russ.).
- Лукьянова ЕА. Медицинская статистика. М.: Изд-во РУДН. 2003:245.
Lukjanova EA. Meditsinskaja statistika. Moscow: Izd-vo RUDN. 2003:245. (In Russ.).
- Макушкин ЕВ. Клиническая картина индуцированных психических расстройств современного периода. Вопросы общей и пограничной психиатрии (сборник научных трудов). Екатеринбург: УГМА. 1995.
Makushkin EV. Klininicheskaya kartina indutsirovannykh rasstroystv sovremennogo perioda. Voprosy obshchey i pograničnoy psikhiiatrii (sbornik nauchnykh trudov). Ekaterinburg: UGMA. 1995. (In Russ.).
- Александровский ЮА. Социогенные психические расстройства. *Российский психиатрический жур-*

- нал. 2014;3:19–23. DOI: 10.24411/1560-957X-2014-1%25x
Alexandrovskiy YuA. Sociogenic Mental Illnesses. *RPJ*. 2014;3:19–23. (In Russ.). DOI: 10.24411/1560-957X-2014-1%25x
15. Посттравматическое стрессовое расстройство (международная (Россия–Армения–Беларусь–Украина) коллективная монография. Под ред. Солдаткина ВА. Ростов-на-Дону. 2015. Posttravmaticheskoe stressovoe rasstrojstvo (mezhdunarodnaya (Rossiya–Armeniya–Belarus’–Ukraina) kolektivnaya monografiya. Pod red. Soldatkina VA. Rostov-na-Donu. 2015. (In Russ.).
 16. Кашеев ВВ, Чекин СЮ, Карпенко СВ, Щукина НВ, Ловачев СС, Кочергина ЕВ, Максютков МА, Иванов ВК. Заболеваемость психическими расстройствами и расстройствами поведения в когорте российских участников ликвидации последствий аварии на Чернобыльской АЭС: предварительный анализ. *Радиация и риск*. 2015;24(4):8–22. Kashcheev VV, Chekin SYu, Karpenko SV, Shchukina NV, Lovachev SS, Kochergina EV, Maksyutov MA, Ivanov VK. Zaboлеваemost’ psikhicheskimi rasstroystvami i rasstroystvami povedeniya v kogorte rossiyskikh uchastnikov likvidatsii posledstviy avarii na Chernobyl’skoy AES: predvaritel’nyy analiz. *Radiatsiya i risk*. 2015;24(4):8–22. (In Russ.).
 17. Литвинов А. Карантинный блок: переждем эпидемию культурно. *Новая газета*. № 30/23 марта. Novayagazeta.ru. Litvinov A. Karantinnyy blok: perezhdem epidemiyu kul’turno. *Novaya gazeta*. № 30/23 marta. Novayagazeta.ru. (In Russ.).
 18. Ениколопов СН. Доступно по адресу: <http://www.mskagency.ru/materials/2985353> Enikolopov SN. Available at: <http://www.mskagency.ru/materials/2985353> (In Russ.).
 19. Болдырева О. Психологи дали советы против паники во время пандемии коронавируса. Доступно по адресу: <https://nsn.fm/society/psihologidali-sovety-protiv-paniki-vo-vremya-pandemii-koronavirusa> [Дата обращения 28 April 2020]. Boldyreva O. Psikhologi dali sovety protiv paniki vo vremya pandemii koronavirusa. 2020 March 15. Available at: <https://nsn.fm/society/psihologidali-sovety-protiv-paniki-vo-vremya-pandemii-koronavirusa> [Accessed 28 April 2020]. (In Russ.).
 20. Мурсалиева Г. Как остаться в домике. *Новая газета*. № 30:23.03.20. Доступно по адресу: <https://novayagazeta.ru/articles/2020/03/21/84428-kak-ostatsya-v-domike> [Дата обращения 28 April 2020]. Mursalieva G. Kak ostat’sya v domike. *Novaya gazeta*. № 30:23.03.20. Available at: <https://novayagazeta.ru/articles/2020/03/21/84428-kak-ostatsya-v-domike> [Accessed 28 April 2020]. (In Russ.).
 21. Остроумова ОД, Попкова АМ, Голобородова ИВ, Сметнева НС, Попкова АС. Алкоголь и лег-
 - кие. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):21–29. DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.21-29
 - Ostroumova OD, Popkova AM, Goloborodova IV, Smetneva NS, Popkova AS. Alcohol and Lungs. *Consilium Medicum*. 2018;20(3):21–29. (In Russ.). DOI: 10.26442/2075-1753_20.3.21-29
 22. Ключник ТП. Иммунные механизмы психических заболеваний. Психическое здоровье: социальные, клинико-организационные и научные аспекты. М. 2017:159–166. Klyushnik TP. Immunnye mekhanizmy psikhicheskikh zabolevaniy. Psikhicheskoe zdorov’e: sotsial’nye, klinikoorganizatsionnye i nauchnye aspekty. Moscow. 2017:159–166. (In Russ.).
 23. Чехонин ВП, Гурина ОИ, Рябухин ИА, Антонова ОМ, Семенова АВ. Механизм взаимодействия нервной и иммунной систем в патогенезе психогенных стрессовых нарушений. Психиатрия чрезвычайных ситуаций: руководство в 2 томах. М. 2011;1:34–71. Chekhonin VP, Gurina OI, Ryabukhin IA, Antonova OM, Semenova AV. Mekhanizm vzaimodeystviya nervnoy i immunnoy sistem v patogeneze psikhogennykh stressovykh narusheniy. Psikhiatriya chrezvychaynykh situatsiy: rukovodstvo v 2 tomakh. Moscow. 2011;1:34–71. (In Russ.).
 24. Рогозина ТА, Иванова СА, Ветлугина ТП. Клинические признаки вторичной иммунной недостаточности у больных депрессивными расстройствами. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. Томск. 2001;4:19–21. Rogosina TA, Ivanova SA, Vetlugina TP. Klinicheskie priznaki vtorichnoy immunnoy nedostatochnosti u bol’nykh s depressivnymi rasstroystvami. *Sibirski vestnik psikhiiatrii i narkologii*. Tomsk. 2001;4:19–21. (In Russ.).
 25. Булгакова ОС. Иммунитет и различные стадии стрессорного воздействия. *Успехи современного естествознания*. 2011;(4):31–35. Bulgakova OS. Immunity and the Various Stages of Stress Effects. *Advances in Current Natural Sciences*. 2011;(4):31–35 (In Russ.).
 26. Макушкин ЕВ, Осколкова СН, Фастовцов ГА. Психиатрия будущего: многоаспектность проблем современной психиатрии и разработка новых классификационных систем. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(8):118–123. DOI.org/10.17116/jnevro20171178118-123 Makushkin EV, Oskolkova SN, Fastovtsov GA. Psychiatry of the future: multidimensionality of the problems of modern psychiatry and development of classification systems. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(8):118–123. (In Russ.). DOI.org/10.17116/jnevro20171178118-123
 27. Parker M. Defending the indefensible? Psychiatry, assisted suicide and human freedom *Int. J. Law Psychiatry*. 2013;36(5–6):485–497. DOI:10.1016/j.ijlp.213.06.007

Сведения об авторе

Осколкова Софья Натановна, доктор медицинских наук, профессор, отделение эндогенных психозов, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» МЗ России, Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-1334-7866
E-mail: Oskolkova.1954@mail.ru

Information about author

Sofia N. Oskolkova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Department of Endogenous Psychoses, V.P. Serbsky National Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology, Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-1334-7866
E-mail: Oskolkova.1954@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Осколкова Софья Натановна/Sofia N. Oskolkova
E-mail: Oskolkova.1954@mail.ru

Дата поступления 25.04.2020 Received 25.04.2020	Дата рецензии 28.05.2020 Revised 28.05.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-58-64>

УДК 616.89-008; 616.89-02-07

***Praecox-Gefühl* в классических и современных исследованиях**

Горнушенков И.Д.¹, Плужников И.В.²

¹МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия

²ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ДЛЯ ОБСУЖДЕНИЯ

Аннотация

Обоснование: внедрение современных классификаций психических расстройств вызвало ряд существенных изменений в диагностическом процессе. В последнее время и отечественными и зарубежными авторами стало уделяться больше внимания анализу «слабых мест» операционального подхода в диагностике психических расстройств. Одна из возникших вследствие его распространения «лакун», почти не обсуждаемая в современных классификациях, — проблематика роли intersubjective опыта в отношениях врач–пациент и диагностическом процессе. Диагностическая техника, основанная на феномене Praecox-Gefühl, оказывается одним из наиболее ярких примеров утилитарности подобного опыта. **Цель:** представить и обсудить современные и классические исследования Praecox-Gefühl в контексте анализа роли intersubjective опыта в психиатрической диагностике. **Материал и метод:** по ключевым словам «Praecox-Gefühl» или «Praecox-feeling» в базах данных (Web of Science, PubMed и других источниках) были отобраны современные и классические научные публикации. **Заключение:** профессиональное использование intersubjective опыта, возникающего в отношениях врач–пациент, может быть одним из диагностических инструментов выявления шизофрении, в том числе на ранних этапах заболевания. Современные клинично-психологические исследования шизофрении, выявляющие у пациентов нарушение функций, реализующих межличностное общение, косвенно подтверждают данное утверждение.

Ключевые слова: шизофрения; Praecox-Gefühl; чувство шизофрении; диагностика; субъектность; эмпатия.

Для цитирования: Горнушенков И.Д., Плужников И.В. Praecox-Gefühl в классических и современных исследованиях. *Психиатрия*. 2020;18(3):58–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-58-64>

Конфликт интересов отсутствует

***Praecox-Gefühl* in Classical and Modern Researches**

Gornushenkov I.D.¹, Pluzhnikov I.V.²

¹Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia

²FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

FOR DISCUSSION

Abstract

Background: The introduction of modern classifications of mental disorders has caused a number of significant changes in the diagnostic process. Recently, both domestic and foreign authors began to pay more attention to the analysis of the “weaknesses” of the operational approach in the diagnosis of mental disorders. One of the “lacunae” that arose due to its distribution, which is hardly discussed in modern classifications, is the problems of the role of intersubjective experience in the doctor–patient relationship and the diagnostic process. The diagnostic technique based on the Praecox-Gefühl phenomenon is one of the most striking examples of the utility of such an experience. **The aim** was to present and discuss modern and classic Praecox-Gefühl studies in the context of analyzing the role of intersubjective experience in psychiatric diagnosis. **Material and method:** Modern and classic scientific publications were selected by using the keywords “Praecox-Gefühl” or “Praecox-feeling” in the databases of Web of Science, PubMed and in the other sources. **Conclusion:** the professional use of intersubjective experience arising in a doctor–patient relationship can be one of the diagnostic tools for identifying schizophrenia, including the early stages of the disease. Modern psychological studies indirectly confirm this statement by revealing an impairment of functions that provide interpersonal communication among patients with schizophrenia.

Keywords: schizophrenia; Praecox-Gefühl; schizophrenia feeling; diagnostics; subjectivity; empathy.

For citation: Gornushenkov I.D., Pluzhnikov I.V. Praecox-Gefühl in Classical and Modern Researches. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):58–64. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-58-64>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Последние несколько десятилетий отмечены существенными изменениями в психиатрической диагностике. Появление операционального подхода, реализуемого в современных классификациях психических расстройств (МКБ-10 и DSM-5), привело к «смерти феноменологии» [1] в зарубежных странах, где этот подход получил доминирующее влияние, а также упрощению диагностического процесса [2].

Основными чертами операционального подхода являются декларируемая «атеоретичность», нацеленность на объективизированное наблюдение и стандартизированное описание проявлений расстройства, считающихся при этом равнозначными (в связи с отрицанием иерархической организации синдрома) [3–5]. В свете этих особенностей в диагностическом процессе, основанном на данном подходе, исследователь предстает в роли простого регистратора присутствия или отсутствия определенного круга признаков у появившегося в поле его внимания пациента. Роль этого пациента в диагностическом процессе при этом никак не выделяется, по сути, он рассматривается как один из ряда объектов окружающего мира. Поэтому как с гносеологической, так и с коммуникативной точки зрения в рамках операционального подхода отношения врача и пациента можно охарактеризовать как субъект (S) — объектные (O).

Стоящая, по нашему мнению, за операциональным подходом тенденция к установлению отношений тождества между «объективностью», «истинностью» и «научностью» и, соответственно, стремлением к редукции всего субъективного (характерной для естественных наук) приводит в настоящий момент к развитию ряда модных наукоемких направлений и методов модификации диагностического процесса, применимость которых остается дискуссионной. К таким можно отнести попытки использования систем искусственного интеллекта для решения диагностических задач (в психиатрии см. напр. дискуссию [6]). К задачам, которые «могут быть переложены с плеч загруженного врача на плечи программных алгоритмов», предлагается, в частности, отнести «помощь пациенту при сборе анамнеза и жалоб», а также «оценку медицинских данных» [7, с. 40]. В результате «в идеальной ситуации врачу в этих процессах будет необходимо лишь подтверждать решения, которые предлагает искусственный интеллект» [там же]. На наш взгляд, такая позиция является логическим апогеем и завершением тенденции к исключению субъективности из диагностики, которая в конечном итоге приводит к полному исключению из нее субъекта: «отношения» в таком диагностическом процессе приобретают объект (O) — объектный (O) характер (с одной стороны машина, с другой пациент как сумма операциональных категорий, которые нужно выделить, как «сигнал» из «шума» его психической деятельности).

Какие следствия применение такого подхода может иметь для психиатрии? На наш взгляд, некритичное

использование операционального подхода и стоящих за ним мыслительных установок, ведет к гносеологической слепоте, игнорированию ряда аспектов клинической реальности, которые оказываются существенными для диагностической практики, что, как следствие, ведет к снижению ее качества.

В качестве одного из наиболее ярких примеров такой реальности, который оказался вне поля зрения операционального подхода, можно привести диагностическую технику, основанную на так называемом Praesox-Gefühl, или чувстве шизофрении, впервые введенном Г. Рюмке в 1941 г. [8].

Интересно отметить, что в последнее время в зарубежных публикациях наблюдается своеобразный ренессанс интереса к чувству шизофрении, казалось бы, окончательно забытому фрагменту феноменологической диагностики, вытесненной «объективным» операциональным подходом [9–12].

ЧУВСТВО ШИЗОФРЕНИИ И РОЛЬ СУБЪЕКТНОСТИ В ПСИХИАТРИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ

В чем сущность чувства шизофрении?

В большинстве современных исследований в качестве основной характеристики чувство шизофрении указывается то, что оно возникает на самых ранних этапах диагностики (см. подробнее далее). Какова действительная роль времени в возникновении чувства шизофрении, или Praesox-Gefühl?

В оригинальной статье Г. Рюмке [8] указывает, что «даже после краткой оценки психического состояния для психиатра становится ясно, что его эмпатии недостаточно» [8, р. 336]; кроме того, он отмечает, что «часто чувство шизофрении ощущается даже до начала разговора с пациентом» [8, р. 337]. По выражению авторов одной из наиболее фундаментальных современных работ, анализирующих концепцию чувства шизофрении, в этих пояснениях Г. Рюмке указывает не на типичную характеристику этого феномена, а, скорее, на яркие, неординарные особенности его появления [13]. Поэтому ранее возникновение Praesox-Gefühl представляет только потенциальную характеристику, а не его основополагающий атрибут.

Акцент на второй смысловой элемент Praesox-Gefühl, а именно на его аффективный, чувственный характер тоже, по-видимому, не позволяет объяснить основное содержание понятия «чувство шизофрении», введенного Г. Рюмке.

Так, еще до появления понятия «чувство шизофрении», в 1924 г., Л. Бинсвангер, обсуждая роль «чувства» в диагностике шизофрении («Gefühl-Diagnose»), уточнял, что «чувство здесь это размытое и общее выражение <...> в данном случае обозначающее специфический акт восприятия других [людей]» и оно «не имеет ничего общего с тем термином «чувство», которое употребляется в отношении ощущений или эмоций, за ис-

ключением названия» [14, цит. по 13, р. 3]. Его основу составляет нарушение при установлении взаимоотношений, контакта с пациентом (lack of relationship) [см. там же].

Еще раньше, в 1911 г., Э. Блейлер указывал, что можно говорить о «недостатке аффективного *контакта* [выделено нами], который представляет важный признак шизофрении. Скорее, можно чувствовать душевную связь с идиотом, который ни слова не может сказать, нежели с шизофреником, который еще может быть недурно беседует интеллектуально, но совершенно недоступен внутренне» [15, с. 312].

К. Ясперс отмечал: «У всех шизофренических личностей есть нечто такое, что ставит нашу способность к пониманию в тупик: странность, чуждость, холодность, недоступность, ригидность <...> при непосредственном контакте с больными шизофренией мы обнаруживаем не поддающуюся описанию лакуну» [16, с. 543], в результате чего, даже если у больных [с шизофренией] выявляются нешизофренические симптомокомплексы, они приобретают «особого рода “колорит”» [там же, с. 703].

Нововведение Г. Рюмке и основная сущность чувства шизофрении состоит видимо в том, что он первым отчетливо выделил роль нарушения интерсубъектного взаимодействия при диагностике шизофренической патологии. Чувство шизофрении возникает, когда имеет место «не только невозможность вчувствования в эмоциональное состояние больного; это невозможность установить контакт с его личностью в целом <...> [когда] направленность на других людей и окружающий мир нарушается <...>. Поскольку [в норме] межличностные отношения не являются односторонними, исследователь, обследующий страдающего от шизофрении пациента, замечает что-то странное, неупорядоченное (out of the order) внутри самого себя; он не может “найти” пациента.

Односторонность попыток установить контакт (a relation) вызывает чувство отчаяния у здорового исследователя <...> Важность двусторонности в межличностных отношениях проявляется не только в случае шизофрении; это также важно для понимания и других заболеваний. Внутреннее самоощущение врача, индуцируемое пациентом, является очень чувствительным диагностическим инструментом, и было бы полезно, если бы мы были более квалифицированными в распознавании изменений в нашем собственном внутреннем состоянии; это определенно сделало бы нас более уверенными при постановке диагнозов» [8, р. 336–337].

Таким образом, согласно Г. Рюмке, полноценной может быть только такая диагностика, которая строится на основании двухсторонних, т.е. субъект-субъектных отношений (S–S). Попытка исключения субъективных моментов из отношений врач–пациент, для обеспечения «непредвзятости» и «объективности» диагностики, в ситуации реального человеческого общения вряд ли осуществима. Кроме того, она лишает возможности

профессиональной рефлексии некоторых имманентно присущих межличностному взаимодействию явлений и, как следствие, отнимает у врача ряд диагностических инструментов, которые он мог бы осознанно использовать в своей работе.

ЧУВСТВО ШИЗОФРЕНИИ В СОВРЕМЕННЫХ ИССЛЕДОВАНИЯХ

Возвращение интереса к чувству шизофрении обусловлено усилением запроса на раннюю диагностику шизофрении, а также разочарованием в возможностях операционального подхода [13]. Основные направления современных исследований чувства шизофрении связаны с:

- 1) изучением чувства шизофрении и его роли в принятии диагностических решений;
- 2) попытками его эмпирической валидации.

Прежде чем перейти к их рассмотрению, существенно отметить, что в современных исследованиях трактовка чувства шизофрении отличается от той, что изначально была задана Рюмке. Так, один из авторов указывает, что в современных исследованиях концепция чувства шизофрении «утратила свой теоретический и феноменологический багаж и стала превращаться в тривиальное понятие “мгновенного” диагноза или диагноза “первых трех минут”» [17, р. 1125]. В этом смысле чувству шизофрении, по видимости, придается ведущая к утрате специфичности расширительная трактовка, где оно понимается как процесс интуитивной диагностики, когда диагноз ставится на основании целостного «схватывания» характерной для шизофрении психопатологической картины (ср. с «типификацией» Swartz и Wiggins [18]), что оказывается доступным уже с первых минут диагностики. Таким образом, в современных исследованиях акцент делается на «мгновенности» или очень раннем возникновении чувства шизофрении, как его основной характеристике [о причинах этого см. подробнее 13].

ЧУВСТВО ШИЗОФРЕНИИ И ПРИНЯТИЕ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ РЕШЕНИЙ

Итак, чувство шизофрении отсутствует в современных диагностических руководствах, а также удалено из программ обучения специалистов в области психического здоровья. Значит ли это, что оно исчезло из психиатрической диагностики?

Представленные в современных исследованиях данные относительно этого феномена позволяют говорить об обратном.

В табл. 1 представлены данные трех крупных исследований присутствия чувства шизофрении (ЧШ) в диагностическом процессе. В исследованиях приняли участие психиатры западногерманской [19], французской систем здравоохранения [12] и психиатры Манхэттена

Таблица 1. Встречаемость чувства шизофрении в психиатрической практике**Table 1.** The frequency of Praecox-Gefühl use in psychiatric practice

Авторы/Authors	1962 Irles [19]	1989 Sagi и Schwartz [20]	2017 Gozé с соавт. [12]
Количество респондентов/ Number of respondents	1196	502	1811
Наличие ЧШ/Use of Praecox- Gefühl	85,9%	82,8%	90,1%
Надежность ЧШ/Value of Praecox-Gefühl	53,9%	64,6%	74,1%
ЧШ как наиболее надежный признак/Praecox-Gefühl as the most reliable sign	25,1%	20,6%	12,3%

[20]. Как видно из таблицы, даже в «эру DSM-5» порядка 90% психиатров отмечают возникающее у них в процессе диагностики переживание чувства шизофрении; более 74% считают его надежным диагностическим маркером и 12,3% — наиболее надежным признаком, необходимым для постановки диагноза шизофрении.

Как ни парадоксально, но изменение обучающих программ, вызванное внедрением дескриптивных диагностических руководств, по-видимому, мало повлияло на фактическую роль чувства шизофрении при принятии диагностических решений.

К примеру, одно из исследований американской психиатрической практики показало, что ординаторы второго года обучения зачастую приходили к диагностическому выводу не дольше чем через 30 с после контакта с больным, утверждая, что чувствуют или ощущают всю картину, не проверяя критерии DSM-IV [21]. И молодые и опытные американские психиатры признавали, что при диагностике нередко распознают «прототипы» психических расстройств, а не проходят через длинный список операциональных критериев.

Эти данные показывают слабые места практики применения операционального подхода. В заключение рассмотрим одну из моделей не концептуальной, а реальной «объективации» участников диагностического процесса и ее влияния на его эффективность.

ПРОФЕССИОНАЛЬНОЕ ВЫГОРАНИЕ КАК ПРАКТИЧЕСКАЯ МОДЕЛЬ РЕДУКЦИИ СУБЪЕКТИВНОСТИ ИЗ ДИАГНОСТИЧЕСКИХ ОТНОШЕНИЙ

Одним из общепризнанных проявлений развития синдрома профессионального выгорания является так называемая «деперсонализация»/дегуманизация клиента/пациента, которая проявляется в обезличивании отношений, заменой их исключительно формальными профессиональными манипуляциями. При этом «броня отчужденности становится такой толстой, что через нее не может пробиться ни одно чувство. С ростом от-

чужденности приходит отношение холодного безразличия к потребностям других и грубое пренебрежение их чувствами» [22, цит. по 23, р. 3]. В результате в отношениях врач—пациент не только последний «лишается» своих человеческих качеств, но и сам специалист начинает ощущать себя в профессиональной деятельности как обезличенный «робот», «автомат». Отношения постепенно перерастают в 0–0.

Уровень выгорания находится в реципрокных отношениях со способностью к профессиональному использованию эмпатии в рамках помогающих профессий [24], а недостаток эмпатии, в свою очередь, негативно влияет на принятие диагностических решений [напр., 25].

Таким образом, нарастающая редукция субъектности вследствие профессионального выгорания, связанная с нарушением профессиональной эмпатии, также оказывается ассоциирована со снижением эффективности диагностического процесса.

ВОЗМОЖНОСТИ ИСПОЛЬЗОВАНИЯ ЧУВСТВА ШИЗОФРЕНИИ В ДИАГНОСТИЧЕСКОМ ПРОЦЕССЕ

Результаты исследований, пытающиеся эмпирически валидизировать чувство шизофрении, сопоставляя основанные на нем диагнозы с диагнозами, поставленными на основании диагностических руководств, противоречивы [9, 26–27].

Значимость роли нарушения интерсубъектных отношений в диагностике шизофрении в современных исследованиях раскрываются в работах, посвященных расстройству социального познания, theory of mind, ментализации или эмпатии [28–31]. Их результаты в общем виде сводятся к тому, что то или иное нарушение этих функций имеют место не только при шизофрении, но и в случаях шизотаксии (предрасположенности) в группах ультравысокого риска развития эндогенного психоза [напр., 32–33].

Стоящая за этими функциями работа системы «зеркальных нейронов» [34–35] представляет собой, как можно предположить, материальное отражение того процесса установления межличностного контакта и «резонанса», возникающего в субъект-субъектных отношениях, который, судя по всему, может нарушаться уже в продроме шизофрении, до появления первых психотических проявлений.

В связи с этим, если речь идет о ранней диагностике, возникновение у врача интроспективного чувства невозможности установить контакт с личностью пациента, отчужденности, отсутствия резонанса в межличностных отношениях, их непрозрачности, недоступности, лакуарности, т.е. нарушения наиболее витальных аспектов человеческого бытия [см. 36], будет вступать в резкий контраст с предъявляемой пациентом мягкой психопатологической симптоматикой — астенией, тревогой, навязчивостями, колебаниями настроения и т.п.

В этом разрыве, по всей видимости, и будет возникать Чувство шизофрении, на основании чего может быть сформулирована первичная диагностическая гипотеза о шизофреническом характере болезненного процесса.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Чувство шизофрении является фрагментом феноменологического подхода в психиатрии, одно из достижений которого состояло в исследовании роли intersubъективных отношений для диагностического процесса. В последнее время, особенно в условиях усиления запроса на раннюю диагностику и лечение шизофрении, а также неполной удовлетворенности операциональным подходом, отмечается усиление интереса к изучению роли явлений, возникающих в отношениях врач–пациент.

Попытка редукции любых субъективных моментов из диагностики для достижения «объективности» диагностического процесса, во-первых, делает диагностический арсенал врача-психиатра более скудным и, во-вторых, на наш взгляд, является принципиально неосуществимой в той степени, в которой отношения врач–пациент остаются межличностными, человеческими.

На основании проведенной работы могут быть сделаны и несколько дидактических рассуждений. В условиях неизбежного распространения операционального подхода необходимо сохранять и развивать в молодых специалистах не только «клиническое мышление», на что указывают многие авторитетные клиницисты «старой школы», но и способность к профессиональной эмпатии и рефлексии собственных состояний, которые иногда могут служить не менее полезным инструментом распознавания болезни.

Помимо этого, с несколько иной стороны раскрывается значимость профилактики профессионального выгорания, поскольку для врача-психиатра оно оказывается сопряженным не только с выраженным эмоциональным дистрессом, но и с «поломкой» одного из инструментов осуществления профессиональной деятельности.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Andreasen NC. DSM and the death of phenomenology in America: an example of unintended consequences. *Schizophrenia bulletin*. 2007;33(1):108–112. DOI: 10.1093/schbul/sbl054
- Краснов ВН. Современные изменения принципов диагностики и классификации психических расстройств. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(1):58–61. https://psychiatr.ru/files/magazines/2018_04_scp_1300.pdf (Доступно на 27.04.2020).
- Краснов ВН. Современные изменения принципов диагностики и классификации психических расстройств. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2018;28(1):58–61. (In Russ.). https://psychiatr.ru/files/magazines/2018_04_scp_1300.pdf (Available at 27.04.2020).
- Бобров АЕ. Методологические вопросы диагностики психических расстройств и современные программы подготовки специалистов в психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2014;24(2):50–55. https://psychiatr.ru/files/magazines/2014_06_scp_733.pdf (Доступно на 27.04.2020).
- Бобров АЕ. Metodologicheskie voprosy diagnostiki psichicheskikh rasstrojstv i sovremennye programmy podgotovki specialistov v psihiatrii. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2014;24(2):50–55. (In Russ.). https://psychiatr.ru/files/magazines/2014_06_scp_733.pdf (Available at 27.04.2020).
- Тиганов АС. Современная классификация и вопросы клинической психиатрии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(3):122–124. DOI: 10.17116/jnevro201511531122–124.
- Tiganov AS. Modern classification and clinical psychiatry. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;15(3):122–124. DOI: 10.17116/jnevro201511531122–124. (In Russ.).
- Сыропятов ОГ, Дзеружинская НА, Игумнов СА, Яновский СС, Яновский ТС. Методология клинической и социальной психиатрии. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2018;28(2):63–69. https://psychiatr.ru/files/magazines/2018_06_scp_1337.pdf (Доступно на 27.04.2020).
- Syropjatov OG, Dzeruzhinskaja NA, Igumnov SA, Janovskij SS, Janovskij TS. Metodologija klinicheskoy i social'noj psihiatrii. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2018;28(2):63–69. (In Russ.). https://psychiatr.ru/files/magazines/2018_06_scp_1337.pdf (Available at 27.04.2020).
- Brown C, Story GW, Mourão-Miranda J, Baker JT. Will artificial intelligence eventually replace psychiatrists? *Br. J. Psychiatry*. 2019;(12):1–4. DOI: 10.1192/bjp.2019.245
- Шадеркин ИА. Роль искусственного интеллекта в телемедицине в России. *Журнал телемедицины и электронного здравоохранения*. 2019;9–10(1–2):38–40. http://jtelemed.ru/sites/default/files/teh_no1-29-102019_shaderkin.pdf (Доступно на 27.04.2020).
- Shaderkin IA. Rol' iskusstvennogo intellekta v telemedicine v Rossii. *Zhurnal telemeditsiny i jelektronnogo zdravoohranenija*. 2019;9–10(1–2):38–40. (In Russ.). http://jtelemed.ru/sites/default/files/teh_no1-29-102019_shaderkin.pdf (Available at 27.04.2020).
- Rumke HC, Neeleman J. The nuclear symptom of schizophrenia and the praecoxfeeling. *History of psychiatry*. 1990;1(3):331–341. DOI: 10.1177/0957154X9000100304

9. Grube M. Towards an empirically based validation of intuitive diagnostic: Rümke's 'praecox feeling' across the schizophrenia spectrum: preliminary results. *Psychopathology*. 2006;39(5):209–217. DOI: 10.1159/000093921
10. Varga S. Vulnerability to psychosis, I–thou intersubjectivity and the praecox–feeling. *Phenomenology and the cognitive sciences*. 2013;12(1):131–143. DOI: 10.1007/s11097–010–9173–z
11. Moskalewicz M, Schwartz MA, Gozé T. Phenomenology of intuitive judgment: praecox–feeling in the diagnosis of schizophrenia. *AVANT. Pismo Awangardy Filozoficzno-Naukowej*. 2018;9(2):63–74. DOI: 10.26913/avant.2018.02.0
12. Gozé T, Moskalewicz M, Schwartz MA, Naudin J, Micoulaud-Franchi JA, Cermolacce M. Reassessing “praecox feeling” in diagnostic decision making in schizophrenia: a critical review. *Schizophrenia bulletin*. 2019;45(5):966–970. DOI: 10.1093/schbul/sby172
13. Pallagrosi M, Fonzi L. On the concept of praecox feeling. *Psychopathology*. 2018;51(6):353–361. DOI: 10.1159/000494088
14. Binswanger L. Quali compiti sono prospettati alla psichiatria dai progressi della psicologia più recenti? [Which tasks are presented to psychiatry from the most recent developments of psychology?] in: Per un'antropologia fenomenologica. Milano: Feltrinelli. 1989.
15. Блейлер Э. Руководство по психиатрии. Москва: Издательство «Независимой психиатрической ассоциации». 1993.
Blejler Je. Rukovodstvo po psihiatrii. Moskva: Izdatel'stvo «Nezavisimoj psihiatricheskoj associacii». 1993. (In Russ.).
16. Ясперс К. Общая психопатология. М.: Колибри. 2019.
Jaspers K. Obshhaja psihopatologija. M.: KoLibri. 2019. (In Russ.).
17. Parnas J. A disappearing heritage: the clinical core of schizophrenia. *Schizophrenia bulletin*. 2011;37(6):1121–1130. DOI: 10.1093/schbul/sbr081
18. Schwartz MA, Wiggins OP. Typifications: The First Step for Clinical Diagnosis in Psychiatry. *The Journal of Nervous and Mental Disease*. 1987;175(2):65–77.
19. Irle G. Das “Praecoxgefühl” in der Diagnostik der Schizophrenie. *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1962;203(4):385–406. DOI: 10.1007/BF00356304
20. Sagi G, Schwartz M. The “praecox feeling” in the diagnosis of schizophrenia; A survey of Manhattan psychiatrists. *Schizophrenia Research*. 1989;2(1–2):35. DOI: 10.1016/0920-9964(89)90071-6
21. Luhrmann T. Of Two Minds: The Growing Disorder in American Psychiatry. New York: Alfred A. Knopf. 2000.
22. Maslach C. Burnout: The cost of caring. NJ: Prentice-Hall, 1982.
23. Garden AM. Depersonalization: A valid dimension of burnout? *Human relations*. 1987;40(9):545–559. DOI: 10.1177/001872678704000901
24. Карягина ТД, Кухтова НВ, Олифирович НИ, Шермазанян ЛГ. Профессионализация эмпатии и предикторы выгорания помогающих специалистов. *Консультативная психология и психотерапия*. 2017;25(2):39–58. DOI: 10.17759/cpp.2017250203
Karjagina TD, Kuhtova NV, Olifirovich NI, Shermazanjan LG. Professionalizacija jempatii i prediktory vygoranija pomagajushhih specialistov. *Konsul'tativnaja psihologija i psihoterapija*. 2017;25(2):39–58. DOI: 10.17759/cpp.2017250203. (In Russ.).
25. Thirioux B, Birault F, Jaafari N. Empathy is a protective factor of burnout in physicians: new neuro–phenomenological hypotheses regarding empathy and sympathy in care relationship. *Frontiers in Psychology*. 2016;(7)763:1–11. DOI: 10.3389/fpsyg.2016.00763
26. Ungvari GS, Xiang, YT, Hong Y, Leung HC, Chiu HF. Diagnosis of schizophrenia: reliability of an operationalized approach to 'praecox-feeling'. *Psychopathology*. 2010;43(5):292–299. DOI: 10.1159/000318813
27. Pallagrosi M, Fonzi L, Picardi A, Biondi M. Association between clinician's subjective experience during patient evaluation and psychiatric diagnosis. *Psychopathology*. 2016;49(2):83–94. DOI: 10.1159/000444506
28. Sprong M, Schothorst P, Vos E, Hox J, Van Engeland H. Theory of mind in schizophrenia: meta-analysis. *The British Journal of Psychiatry*. 2007;191(1):5–13. DOI: 10.1192/bjp.bp.107.035899
29. Плужников ИВ. Нарушения эмоционального интеллекта при расстройствах аффективного спектра и шизофрении. *Вестник Томского государственного университета*. 2009;329:211–213. (Доступно на 27.04.2020).
Pluzhnikov IV. Narusheniya jemocional'nogo intellekta pri rasstrojstvah affektivnogo spektra i shizofrenii. *Vestnik Tomskogo gosudarstvennogo universiteta*. 2009; 329:211–213. (In Russ.). <http://journals.tsu.ru/uploads/import/842/files/329–211.pdf> (Available at 27.04.2020).
30. Румянцева ЕЕ, Зверева НВ, Каледа ВГ, Бархатова АН. Некоторые особенности модели психического у больных шизофренией юношеского возраста. Познание в деятельности и общении: от теории и практики. 2011:304.
Rumjanceva EE, Zvereva NV, Kaleda VG, Barhatova AN. Nekotorye osobennosti modeli psihicheskogo u bol'nyh shizofreniej junosheskogo vozrasta. Poznanie v dejatel'nosti i obshhenii: ot teorii i praktiki. 2011:304. (In Russ.).
31. Холмогорова АБ, Рычкова ОВ. Нарушения социального познания. Новая парадигма в исследованиях центрального психологического дефицита при

- шизофрении. Москва: Издательство «Форум». 2015.
- Holmogorova AB, Rychkova OV. Narusheniya social'no-go poznaniya. Novaya paradigma v issledovaniyakh central'nogo psihologicheskogo deficita pri shizofrenii. Moskva: Izdatel'stvo «Forum». 2015. (In Russ.).
32. Chung YS, Kang DH, Shin NY, Yoo SY, Kwon JS. Deficit of theory of mind in individuals at ultra-high-risk for schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2008;99(1–3):111–118. DOI: 10.1016/j.schres.2007.11.012
33. Bora E, Pantelis C. Theory of mind impairments in first-episode psychosis, individuals at ultra-high risk for psychosis and in first-degree relatives of schizophrenia: systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 2013;144(1–3):31–36. DOI: 10.1016/j.schres.2012.12.013
34. Bota RG, Ricci WF. Empathy as a method of identification of the debut of the prodrome of schizophrenia. *Bulletin of the Menninger Clinic*. 2007;71(4):312–324. DOI: 10.1521/bumc.2007.71.4.312
35. Зайцева ЮС. Зеркальные клетки и социальная когнция в норме и при шизофрении. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2013;23(2):96–105. https://psychiatr.ru/files/magazines/2013_06_scp_568.pdf (Доступно на 27.04.2020).
- Zajceva, JuS. Zerkal'nye kletki i social'naja kognicija v norme i pri shizofrenii. *Social'naja i klinicheskaja psihiatrija*. 2013;23(2):96–105. (In Russ.). https://psychiatr.ru/files/magazines/2013_06_scp_568.pdf (Available at 27.04.2020).
36. Виггинс О, Шварц М. Шизофрения: медицинская и антропологическая перспективы. *Независимый психиатрический журнал*. 2004;(4):11–19. <http://www.npar.ru/journal/2004/4/schizophrenia.htm> (Доступно на 27.04.2020).
- Viggins O, Shvarc M. Shizofreniya: medicinskaja i antropologicheskaja perspektivy. *Nezavisimyj psihiatricheskij zhurnal*. 2004;(4):11–19. (In Russ.). <http://www.npar.ru/journal/2004/4/schizophrenia.htm> (Available at 27.04.2020).

Сведения об авторах

Горнушенков Иван Денисович, студент, факультет психологии, МГУ им. М.В. Ломоносова, Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-7718-1626

E-mail: gornushenkov.i.d@gmail.com

Плужников Илья Валерьевич, кандидат психологических наук, старший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-6323-0976

E-mail: pluzhnikov.iv@gmail.com

Information about authors

Ivan D. Gornushenkov, Student, the Faculty of Psychology, Lomonosov Moscow State University, Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-7718-1626

E-mail: gornushenkov.i.d@gmail.com

Ilya V. Pluzhnikov, PhD, Cand. of Sci. (Psychol.), Leading Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-6323-0976

E-mail: pluzhnikov.iv@gmail.com

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Горнушенков Иван Денисович/Ivan D. Gornushenkov

E-mail: gornushenkov.i.d@gmail.com

Дата поступления 20.04.2020
Received 20.04.2020

Дата рецензии 02.05.2020
Revised 02.05.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-65-75>

УДК 616.88; 616.895.4; 616.89-008.444.1

Исторический аспект изучения феномена депрессивного бреда

Юматова П.Е.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Цель: представить историю отечественных и зарубежных исследований, освещающих разные аспекты проблемы депрессивных бредовых идей в картине эндогенных бредовых депрессий. **Материалы и метод:** по ключевым словам «депрессивные бредовые идеи», «бредовые депрессии» проведен поиск и анализ научных статей в базах данных MedLine, PubMed и в других библиографических источниках за период становления научной психиатрии до настоящего времени. **Обсуждение:** по результатам анализа научных публикаций представлены данные о психопатологическом описании депрессивного бреда, его связи с депрессивным аффектом. Проанализированы позиции авторов в отношении первичных и вторичных характеристик депрессивного бреда. Определены характеристики депрессивного бреда, влияющие на прогностическую оценку. К ним относятся особенности депрессивной триады эндогенной депрессии, тяжесть и вид депрессивного аффекта, риск суицидального поведения, особенности преморбидного склада личности, генетический фон, а также эффективность методов лечения депрессивного бреда в структуре бредовой депрессии. На современном этапе психиатрической науки показан дискуссионный характер положений авторов научных публикаций, тенденция к постепенной утрате клинических диагностических подходов с заменой их психологическими и психоаналитическими при решении прогностических проблем депрессивного бреда. **Заключение:** данные научного обзора определяют приоритет клинико-психопатологического метода в изучении вопросов структуры депрессивного бреда в картине бредовой депрессии, его клинической дифференциации, обосновывают его клинико-прогностическое значение и обуславливают выбор эффективных методов их лечения.

Ключевые слова: эндогенная бредовая депрессия; депрессивные бредовые идеи; психотические депрессии; механизмы бредообразования; типология депрессивного бреда; клинический прогноз.

Для цитирования: Юматова П.Е. Исторический аспект изучения феномена депрессивного бреда. *Психиатрия*. 2020;18(3):65-75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-65-75>

Конфликт интересов отсутствуют

The Historical Aspect of Depressive Delusions Phenomenon Studies

Yumatova P.E.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

The aim: to provide an overview of domestic and international studies examining various aspects of issue of depressive delusional ideas in endogenous delusional depression disease pattern. **Materials and method:** in order to compile a literature review for the keywords depressive delusions and delusional depressions, data from scientific articles posted in MedLine and PubMed databases as well as other bibliographic sources have been searched and analyzed during the formation of scientific psychiatry to the present. **Discussion:** based on the analysis of scientific publications, this paper presents data on the psychopathological description of depressive delusions and its relatedness to the depressive affect. The researchers' viewpoints on primary and secondary characteristics of depressive delusions are being analyzed. We have identified pathogenetic characteristics of the latter that affect the prognostic assessment, such as features of the depressive triad in endogenous depression, severity and type of depressive affect, risk of suicidal behavior, characteristics of premorbid personality traits, genetic background, as well as therapeutic efficacy of treatment methods for depressive delusions in patients with delusional depression. This research reveals the controversial nature of some provisions of scientific publications that gradually divert from clinical diagnostic approaches, which tend to be replaced by psychological and psychoanalytic ones when carrying out prognostic assessment in cases of depressive delirium, which is characteristic of current psychiatric science. **Conclusions:** scientific publications data analysis testifies to the priority of the clinical and psychopathological method in studying the issues of depressive delusions structure in delusional depression disease pattern as well as in clinical differentiation of depressive delusions, justifies its clinical and prognostic value and enables to choose the treatment effectively.

Keywords: endogenous delusional depression; depressive delusions; psychotic depression; mechanisms of delusion formation; typology of depressive delusions; clinical prognosis.

For citation: Yumatova P.E. The Historical Aspect of Depressive Delusions Phenomenon Studies. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):65–75. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-65-75>
There is no conflict of interest

Согласно определениям энциклопедического словаря медицинских терминов и психиатрического энциклопедического словаря [1, 2], аффективный (голотимный) бред, в том числе депрессивный, — это вторичный бред, возникающий на фоне патологически измененного настроения и своим содержанием отражающий доминирующий аффект. Депрессивный бред как вторичный возникает в картине депрессии и включает бредовые идеи депрессивного содержания — самообвинения, самоуничтожения, греховности, обнищания, ипохондрические идеи неизлечимой болезни и др.

На современном этапе психиатрии вопросы клинико-психопатологической дифференциации депрессивного бреда, его прогноза, нозологической оценки и лечения тесно связаны с проблемой изучения депрессий, составляющей одну из актуальных задач не только психиатрии, но и медицины в целом. По данным ВОЗ (2017), высокие показатели распространенности депрессий (до 4,4% населения в мире), суицидального риска, значительные негативные последствия, в 2–6 раз превышающие таковые при другой психической патологии, отягощают социально-трудовое функционирование больных и увеличивают экономические затраты общества на их содержание.

Несмотря на то что депрессивный (голотимный) бред издавна описывали в рамках циклотимной депрессии [3, 4] и рассматривали как «характерный бредовой феномен» для депрессивного расстройства [5–8], вопросы клинической и психопатологической дифференциации депрессивных бредовых расстройств в картине депрессий оставались менее разработанными.

Исторически в клинических работах как зарубежных, так и отечественных авторов идеи заниженной самооценки у больных с депрессией (меланхолией) описывались как неотъемлемая часть ее психопатологической картины начиная со второй половины XIX века и по сей день.

В психопатологических описаниях бредовых депрессивных идей авторы уделяли внимание содержательной характеристике конкретной фабулы депрессивного бреда, особенностям депрессивных симптомов и степени их взаимосвязи [6, 9]. Многие авторы в своих работах [6, 8, 10–13] отмечали идеи самоуничтожения, самообвинения, вины, характерные для депрессивных больных. I. Guilaïn (1854) среди синдромальных форм меланхолии выделил бредовую меланхолию. Т. Мейнерт (1885) связывал бред уничтожения с меланхолическим настроением. J. Baillarger (1862) среди основных форм меланхолии выделил меланхолию с бредом. W. Griesinger (1867) подразделил бред на депрессивный, куда включил бред самообвинения, бред преследования, ипохондрический бред и экспансивный бред, или бред величия. R. von Kraft-Ebing (1893) систематизировал бред, связанный по содержанию с аффектом. E. Bleuler (1920)

предлагал ограничить круг психотических депрессивных расстройств только бредом самообвинения. Е. Краепелин (1918) описал параноидную меланхолию в рамках депрессивного синдрома при МДП. В.П. Осипов (1923) в качестве разновидностей бредовых идей описывал бредовые идеи самообвинения, самоуничтожения, греховности, разорения, а также нигилистический. Он считал, что содержание бредовых идей отражает явления внутреннего и внешнего мира, которое многообразно. Он подчеркивал, что в связи с плохим настроением у больного развиваются бредовые идеи мрачного содержания — самоуничтожения, самообвинения, греховности. М. Hamilton (1954) основным компонентом депрессии считал бред самообвинения. С.С. Корсаков (1954) среди ложных (бредовых) идей описывал идеи самообвинения, самоуничтожения, отчаяния, разорения. К. Шнайдер (1959, 1999), описывая темы бреда циклотимной депрессии, выделял бред самообвинения, обнищания, ипохондрический бред. К типичным симптомам депрессии он относил идеи «больной совести», «моральной ответственности с заниженной самооценкой и представлениями о собственной никчемности, не доходящими до уровня овладающих представлений». Он отмечал, что для депрессии с витальностью и тоской характерно наличие мыслей о самообвинении в прегрешениях. Однако, по мнению К. Ясперса (1959), классификация бреда по содержанию является малоинформативной, так как содержание бреда может носить совершенно случайный характер.

Психопатологическое содержание депрессивного бреда многие авторы связывали с депрессивной триадой и симптомами депрессии [14–24]. В.М. Морозов (1962) считал, что депрессивные бредовые идеи являются неотъемлемой частью триады депрессивного состояния. Анализируя механизмы возникновения идей самообвинения, самоуничтожения, которые больной, по выражению автора, «пропускает через призму депрессивного бреда», В.М. Морозов разделил их на два типа: центрифугальный (убежденность, что все плохое идет от самого больного) и центрипетальный (идеи происхождения негативного от окружающих).

А.С. Тиганов (1974, 2008) к основным симптомам депрессии относил идеи виновности и самоуничтожения, описывал депрессию с бредом самообвинения как вариант простого депрессивного синдрома, а среди сложных вариантов депрессивного синдрома — депрессию с бредом обвинения, ущерба с тенденцией к систематизации. Т.Ф. Пападопулос (1970) оценивал циркулярную депрессию с депрессивным бредом как бредовую, считая, что для нее характерны «отрицательная эмоциональная окраска, пессимистические установки». В.Н. Сеницын (1976) полагал, что для депрессии характерны «психологически понятные и нестойкие идеи самообвинения».

По мнению А.В. Снежневского (1968, 1994), для депрессивного состояния характерны мысли о неполноценности, никчемности, «депрессивной переоценке прошлого», которые при утяжелении депрессии носят характер сверхценных идей или нестойкого бреда самообвинения, виновности, греховности, а также обнищания, осуждения, гибели, наказания. Последние, как он полагал, входят в структуру более сложных депрессивных синдромов, с возможным усложнением галлюцинациями, кататоническими расстройствами, явлениями психического автоматизма, а также свойственным депрессии расстройством самоощущения. Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэдок (1994) выделяли чувство вины, характерное для больных с депрессивным аффектом. Г.В. Морозов, Н.Г. Шумский (1998) считали бред самоуничтожения и самообвинения (виновности) самым распространенным видом депрессивного бреда. Они подчеркивали, что в его основе лежит бред «несчастья», содержанием которого являются «разорение, обреченность на страдание, смерть, различные формы наказания вплоть до самых тяжелых и позорных».

Согласно их наблюдениям, депрессивный бред затрагивает не только настоящее, но и будущее, источником несчастья является сам больной в содержании депрессивных бредовых идей.

А.Б. Смулевич (2000) среди классических признаков депрессии выделял чувство витальной тоски, первичное чувство вины, суицидальные проявления, нарушения суточного ритма. По его мнению, тема бреда возникает случайно, она детерминирована болезненным процессом, является его отражением.

Автор считает, что депрессивный бред чаще всего ограничен типичными темами — стыда (паранойя совести), самообвинения, вины (бред греховности), соматической болезни (ипохондрический бред), но бред может усложняться параноидными проявлениями с идеями обвинения, осуждения и неминуемой кары (так называемая «затравленная депрессия», по К. Leonhard, 1957).

А. Marneros (2004) к основным и постоянным симптомам депрессии относил бред вины. В.Н. Сеницын (1976), изучая психопатологию идей самообвинения при различных типах депрессий, отмечал, что идеи самообвинения, независимо от их типа, структуры синдрома, нозологической принадлежности, чаще развиваются в депрессиях с тревожными включениями, достигающими различных степеней выраженности, а также указывал на связь идей самообвинения в структуре депрессий с особыми преморбидными качествами личности, преимущественно астенического и психастенического круга.

К. Schneider (1939) важным признаком бредовой депрессии считал симптомы тревоги, витальной тоски. С.С. Корсаков (1954) писал о том, что под влиянием страха, ужаса и тоски развивается меланхолическое безумие (депрессивный бред). И.И. Лукомский (1968) подчеркивал, что с тоскливым фоном настроения тесно связаны идеи самообвинения и самоуничтожения, которые обычно встречаются у депрессивных больных.

У.Н. Peters (1970) при описании депрессии с бредом, указывал на то, что при усложнении клинической картины намечается тенденция к расширению параноидных проявлений: наряду с бредом нечистой совести и самообвинения появляются идеи отношения, бред осуждения, обвинения, нарастают тревога, страх.

W. Glatzel (1982) выявил особые депрессии с «экстerrиторизацией чувства вины, присоединением идей отношения».

Б.В. Бурба (1988) считал, что при депрессиях адинамического типа развитию бредовых расстройств предшествует нарастание идеаторного и моторного торможения.

А.С. Тиганов (2009) отмечал, что идеи самообвинения и неполноценности характерны для апатоадинамических, тревожно-заторможенных депрессий, с постепенным развитием суицидальных мыслей в их картине.

По мнению М.Ю. Нуллер, И.Н. Михайленко (1988), депрессивные бредовые идеи характерны для эндогенной депрессии. Депрессивные бредовые идеи вытекают из аффекта (тоски, тревоги), и их развитие связано с изменениями его характера и интенсивности. Ими была выявлена зависимость темы бреда от социальных факторов и культуры человека, отмечена связь между профессией больного и депрессивными идеями. Важным положением исследования этих авторов являлось установление взаимосвязи между типом депрессии и характером бреда.

Пытаясь охарактеризовать патологическую основу бреда, Х.Х. Лопес-Ибор выделял первичные и вторичные бредовые идеи [25]. Кроме того, он считал, что бредовые идеи можно разделить на психологически понятные и необъяснимые. Идеи самоуничтожения у депрессивных больных он относит к объяснимым бредовым идеям. П.П. Малиновский еще в 1855 г. писал, что первостепенно в возникновении бреда играет роль нарушение аффекта в виде «мрачного расположения духа».

Е. Morselli (1886) выделял бред «выводов» (*deliri di inferenza*) — когда больной формулирует свои ошибочные идеи посредством постоянного рассуждения, но не отличает, что он двигается от ложной предпосылки. По его мнению, такой же механизм свойствен при бредовом рассуждении большому числу больных меланхолией («бред интерпретации и аллегории»). Е. Morselli объединил первичный интерпретативный и вторичный «объясняющий» бред.

С.С. Корсаков [8] отмечал, что бред при меланхолии носит совсем иной характер, чем при первичном помешательстве. При меланхолии происхождение бреда находится в большей зависимости от аффективного состояния и от тоски. При развитии бреда при этом характерно односторонность в направлении мышления, которая бывает у меланхоликов. Бред меланхолика является нередко результатом неправильной попытки толкования действительности.

По мнению В.П. Сербского [26], основным критерием при изучении бреда должен быть именно «способ возникновения бредовой идеи». К. Birnbaum [27] пи-

сал, что бредовым идеям самообвинения свойственна сильная аффективная составляющая, которая доминирует над остальными представлениями. В.П. Осипов [12] изменения настроения считал первичными, обусловленными особенностями и свойствами заболевания, которое не меняется под влиянием внешних факторов, поэтому меланхолика нельзя разубедить при бреде самообвинения, греховности.

М.И. Вайсфельд (1939) относил бред самообвинения к параноидному бреду преследования, в качестве доказательства приводит тот факт, что при нем «больной преследует самого себя», т.е. оказывается одновременно преследователем и объектом преследования, что гармонирует обычно с активной депрессивной симптоматикой. Е.Н. Каменева [28] причисляла бред самообвинения к категории бреда преследования на том основании, что он сочетается с идеями отношения, особого значения; имеет центробежный характер, т.е. распространяется от больного на окружающих. К. Kolle [29] относил бредовые идеи к первичным, называя их основными, но при этом не отрицал формирование вторичных идей самообвинения.

К. Schneider [30] не считал депрессивные бредовые идеи прямолинейным симптомом психоза, но он допускал, что бредовые идеи при депрессивных состояниях могут быть первичными. Н. Tallenbach (1961) относил аффективные бредовые идеи к первичным и полностью отрицал образование понятных взаимосвязей при депрессивных состояниях. В.М. Морозов [14] описывал депрессивные бредовые идеи как облигатные для эмоционального компонента депрессии. Он отмечал, что при депрессивном бреде могут возникать вторичные параноидные расстройства, которые лежат на периферии бреда самообвинения.

Н.Ж. Weitbrecht [31], описывая психопатологию циклотимных депрессий, указывал на гетерогенность депрессивного бреда. Он выделял как «первичный бред», связанный с аффектом тоски, соматизацией депрессии с характерной направленностью идей самообвинения вовне, так и «вторичный бред», связанный с идеаторным и моторным торможением, с направленностью идей обвинения внутрь, частым присоединением идей наказания, преследования с неподдающимся анализу нарушением восприятия. К первичному чувству вины он относил «беспричинные, немотивированные идеи самообвинения, темой для которых служат ничтожнейшие поступки, совершенные когда-то в прошлом».

При данном варианте формирование депрессивных идей происходит параллельно с аффективными нарушениями, а в ремиссии полностью утрачивают свою актуальность. Н.Ж. Weitbrecht первичное чувство вины подразделил на три типа: чувство моральной вины (подчеркивающее умаление совести), переживание собственной вины в отношении неправильных действий и существования в целом, глубокое меланхолическое сознание собственной вины, касающееся и бытия, и своих деяний. По его мнению, именно первый тип первичного чувства вины является наиболее трудно

распознаваемым. Третий тип достигает мегаломанических масштабов собственной виновности, вплоть до «злого гения мира». На основную аффективную структуру, проявляющуюся «витальной тоской», как бы накладывается вторичная психопатологическая канва в виде психотического комплекса неполноценности. Этот комплекс усугубляется вследствие действительно возникающей неспособности к элементарной быденной деятельности. Вследствие подобной несостоятельности вспыхивают сверхценно-бредовые идеи виновности вторичного порядка. Они встречаются довольно часто и выявляются быстрее и легче первичных идей. Первичное чувство вины он считает своеобразным маркером истинных циркулярных психозов.

А.В. Снежневский (1968) рассматривал депрессивный бред как разновидность аффективного бреда, который возникает в связи с депрессивным аффектом при отсутствии логической систематизации. При его формировании нет изменений личности по сравнению с первичным бредом, расстройство психической деятельности менее глубокое. При фазно-аффективной (депрессивной) природе психопатологических расстройств, усложняющих депрессию, нарушения самосознания личности отсутствуют, что является важным диагностическим критерием. А.К. Ануфриев [32] считал, что наибольшую трудность для познания представляет собой классический циклотимный первичный бред виновности. При этом выраженным идеям самообвинения предшествует лишь неопределенное недифференцированное чувство вины, которое трудно понять и психологически из чего-либо вывести. Он проводил анализ бредообразования соответственно нарушению трех психических сфер по Вернике (ауто-, сомато-, аллопсихические). По его мнению, такое подразделение точнее отражает действительное нарушение высшей нервной деятельности при бреде, поскольку оно охватывает относительно самостоятельные анатомо-функциональные системы, а не просто варианты бреда, различающиеся по содержанию. Использованный подход позволил выделить пять структурно-динамических типов бредообразования: аутопсихический, аллопсихический, соматопсихический, сомато-аутопсихический, сомато-аллопсихический. При этом для депрессивного бреда характерен только аутопсихический тип.

Г.В. Морозов, Н.Г. Шумский [20] аффективный (голотимный) бред определяли как вторичный, возникающий на фоне патологически измененного настроения и своим содержанием отражающий доминирующий аффект. По их мнению, аффективный бред не является психологически понятной реакцией на существующее у больного болезненное измененное настроение.

А.С. Тиганов (2008, 2009) выделял бредовую депрессию с наличием как систематизированного бреда, так и чувственного. Он подчеркивал, что при описании депрессии с бредом одни авторы рассматривают бред как вторичный по отношению к первичному депрессивному аффекту, другие считают аффект вторичным по отношению к депрессивному бреду.

Другой подход к систематике бредовых идей связан с изучением особенностей психопатологической структуры бреда. В многочисленных работах XIX века описание идей самообвинения проводилось только в диапазоне бредового симптомокомплекса [3, 23, 33–36].

Изучая развитие гипотимического симптомокомплекса при циркулярных психозах, авторы выделяли этап, на котором появлялись идеи самообвинения, близкие по своей структуре к сверхценным образованиям, и дали им название «зачатки бредовых идей». К. Leonhard (1957) выделял самоистязующую депрессию, которая определяется превалированием негативной самооценки, кататимно окрашенных, «ключевых» для состояния патологической подавленности идей собственной малоценности, виновности. Концепция собственной вины обнаруживает тенденцию к систематизации и трансформации в депрессивный бред.

К. Jaspers (1959) отмечал, что депрессивные идеи психологически понятны, можно проследить их возникновение из аффектов и опасений, отсутствуют изменения личности, что отличает эти идеи от других бредовых идей и позволяет вынести их в группу бредоподобных идей. Т.В. Морозова (1967) впервые описала навязчивые идеи самообвинения, которые формируются в момент обратного развития депрессивного состояния. И.И. Лукомский (1968) считал, что идеи самообвинения и самоуничтожения у депрессивных больных чаще носят бредовой характер.

По мнению А.В. Снежневского (1968), идеи самообвинения чаще всего носят сверхценный характер, так как основаны на реальных событиях, которым при депрессивном аффекте уделяется чрезмерное значение. В DSM-III критерием тяжелого депрессивного эпизода, наряду с другими признаками депрессии, явилось наличие чувства собственной неполноценности или чрезмерной и неуместной вины, которые могут быть бредовыми.

По мнению многих авторов [23, 38–41], при развитии депрессивного бреда чаще возникают суицидальные мысли.

Так, И.И. Лукомский (1968) считал, что депрессивные бредовые идеи увеличивают риск суицидальных попыток. S.P. Roose, A.H. Glassman, B.T. Walsh (1983) при ретроспективном анализе пациентов, госпитализированных по поводу депрессивного расстройства, отмечали, что суицидальные попытки регистрируются в 5 раз чаще в группе больных с психотическими симптомами.

M. Gelder, D. Geth, R. Mayou (1985) указывали, что развитие депрессивных идей приводит к появлению мыслей о самоубийстве и разработке соответствующих планов. А.Б. Смулевич (2003), А. Rothschild (2018) отмечали, что для бредовых депрессий характерен очень высокий риск суицидального поведения. В исследованиях Е.Л. Германа (1968) и Н.В. Верещагина (2003), посвященных изучению суицидального поведения лиц с психическими расстройствами, указывается на особую роль депрессивных бредовых идей в фор-

мировании мотивов суицида. В работе Н.И. Распопова, Б.С. Положего (2009), посвященной клинико-психопатологическому анализу механизмов суицидального поведения у лиц с психическими расстройствами, одна из групп представлена больными с бредовым самонаказанием, в клинической структуре которых присутствовали бредовые идеи самоуничтожения и виновности. Основной мотив в принятии решения о самоубийстве у этих больных формулировался на основе «внутреннего псевдореального конфликта» и звучал как «самонаказание» или «искупление мнимой, бредовой вины». Подобные бредовые механизмы суицидального поведения с определенной долей условности были разграничены на две подгруппы: «бредовое самоуничтожение» и «бредовая вина».

Хотя уже на протяжении более чем полутора столетий (начиная с XIX века и до настоящего времени) психопатологические картины депрессивных бредовых расстройств однозначно описывались как постоянная составляющая картины эндогенных депрессий (меланхолии), их диагностические и прогностические оценки были неоднозначны. Противоречива оценка механизмов формирования депрессивного бреда при делении на «первичный» и «вторичный» бред. Дискутабельными оставались вопросы взаимосвязи особенностей депрессивных проявлений, их глубины (тяжести) с содержанием депрессивного бреда и его психопатологической структуры.

В исследовании автора настоящего обзора литературы [42, 43] впервые представлен клинико-психопатологический анализ особенностей структуры и тематического содержания депрессивных бредовых идей с учетом реальности включенных в бредовую фабулу событий и степени фактического участия в них больных. В дополнение к распространенной точке зрения о гомотимном характере депрессивного бреда в картине простой меланхолии (эндогенной депрессии) как облигатного или дополнительного признака эмоционального компонента в триаде депрессивного синдрома [14–15, 18] впервые было установлено, что депрессивные бредовые идеи, будучи конгруэнтными полюсу аффекта по содержанию, могут развиваться и по неконгруэнтным депрессивному аффекту, неаффективным механизмам бредообразования, формируясь в картине наглядно-образного, несистематизированного интерпретативного бреда или по смешанному бредообразованию. На основе дифференцированного подхода к анализу взаимосвязи клинико-психопатологической структуры и механизмов бредообразования депрессивных идей впервые была разработана оригинальная типология эндогенных бредовых депрессий, определено ее диагностическое и прогностическое значение в динамике нозологически разных эндогенных заболеваний — не только аффективного психоза (МДП), но и шизофрении, ее рекуррентной, приступообразно-прогредиентной и циркулярной форм течения. Полученные наряду с клиническими данные патопсихологических [44] и нейрофизиологических [45]

параметров подтвердили правомерность типологического и нозологического разделения депрессивного бреда по механизмам бредообразования депрессивных идей. Вопреки нарастающим в современной психиатрии тенденциям к нивелированию клинических методов в диагностике психотических депрессий за счет провозглашения приоритета параклинических показателей («доменов») установлена возможность использования указанных параклинических показателей, как только дополнительных маркеров клинико-психопатологической диагностики эндогенных бредовых депрессий.

Для интерпретации особенностей депрессивных бредовых идей в картине эндогенных депрессий в последние десятилетия привлекаются психологические, психоаналитические и даже биологические подходы с альтернативными данными, которые подменяют клинико-психопатологический анализ и дифференциацию эндогенных депрессий с картиной депрессивного бреда.

Постепенный отказ от клинических принципов в диагностике бредовых депрессий нашел отражение в современных действующих статистических классификациях болезней МКБ-10 [46] и DSM-5 (2013), где бредовая депрессия рассматривается как подтип синдромально и нозологически неопределенного «депрессивного расстройства с психотическими симптомами». В его рамках «при необходимости» лишь предлагается разделять симптомы психоза (в том числе и бредового) на конгруэнтные и неконгруэнтные полюсу аффекта, не обсуждая диагностического значения такой дифференциации. В то же время при разработке версии DSM-5 широко обсуждался вопрос о вынесении психотической депрессии в отдельную диагностическую категорию, но не на основе ее психопатологических или клинических показателей, а лишь с учетом дополнительных биологических (нейроэндокринологических, биохимических), генетических и психологических характеристик — «доменов», сочетая такой подход в оценке бредовых депрессий с данными психоанализа и психометрии [39, 47]. Эти показатели, имея важное патогенетическое значение в оценке бредовых депрессий, могут рассматриваться лишь как дополнительные по отношению к клиническим показателям, определяющим диагностику и прогноз бредовых депрессивных идей в картине эндогенных депрессий.

С 80-х годов прошлого столетия ведутся различные генетические исследования, попытки выделить психотическую депрессию как самостоятельное заболевание [48]. Эти работы были посвящены выявлению специфических черт наследственной отягощенности психотических депрессий при сопоставлении с непсихотическими ее формами. Однако полученные результаты оказались противоречивыми. Современные генетические исследования свидетельствуют о неоднородности психотических депрессий и, возможно, некоторой близости с заболеваниями шизофренического спектра.

Ряд авторов анализировали взаимосвязь личностных черт и развития депрессивного бреда. В работах

отечественных исследователей [17, 20, 28, 36, 49–50] была показана связь отдельных форм депрессивных идей с характером собственно аффективных расстройств, преморбидной личностью.

В.Н. Сеницын (1976) приводит описание взаимосвязи между психастеническими и астеническими чертами личности и развитием идей самообвинения. В.Н. Краснов (1987) считает, что для лиц с эгоцентрическими чертами характерно развитие идей самообвинения, а у лиц с астеническими проявлениями чаще наблюдаются идеи малоценности.

Многие авторы в своих исследованиях указывали, что депрессивные бредовые идеи формируются при значительной глубине аффективной фазы. В этом отношении Т.Ф. Пападопулос (1970) разделил депрессии по степени их тяжести на четыре типа: «слабо выраженные (амбулаторные, циклотимические)» депрессии; «простые циркулярные» депрессии; «бредовые» депрессии и «меланхолическая парафрения». Выделенные им типы отражают степень выраженности аффекта и развитие дополнительной симптоматики. В.Н. Сеницын (1976, 1980), используя эту шкалу степени тяжести депрессии, выявил взаимосвязь между степенью выраженности идей самообвинения и тяжестью депрессии. Он отмечал, что «при амбулаторных депрессиях наблюдаются психологически понятные и нестойкие идеи самообвинения, при простой депрессии идеи самообвинения носят характер сверхценных идей, а при бредовой — достигают степени выраженности бреда». В зависимости от ряда признаков, он выделил четыре основные группы депрессивных бредовых идей: «психологически понятные и нестойкие идеи самообвинения; сверхценные; навязчивые и бредовые идеи». Г.В. Морозов, Н.Г. Шумский (1998) также подчеркивали прямую взаимосвязь между степенью депрессивного аффекта и выраженностью депрессивного бреда. Во многих исследованиях [39, 51–52] отмечалось, что у пациентов с депрессивным бредом уровень депрессивной симптоматики более выраженный, что свидетельствует о большей тяжести заболевания.

T.A. Widiger с соавт. [53] предполагали, что психотическая и непсихотическая депрессия имеют различия только в тяжести депрессии. E. Lattuada с соавт. [54] писали, что психотические симптомы — это просто индикатор степени тяжести при депрессии и что в конечном счете психотические симптомы разовьются при переходе депрессии в более тяжелую форму. Эта гипотеза носит название «тяжесть—психоз», именно она лежит в основе современной классификации психотической депрессии как в МКБ-10, так и в DSM-IV и DSM-5, где психотические симптомы фигурируют только в структуре субтипа тяжелой депрессии. Однако некоторые авторы [55–56] подвергли сомнению это положение, считая, что депрессивный бред может развиваться у пациентов с депрессивными эпизодами легкой и средней тяжести, а при тяжелом депрессивном эпизоде психотические симптомы могут не возникать. Таким образом, тяжесть аффективных проявлений сама

по себе не является прогностическим ориентиром для развития психотической депрессии.

Депрессивные эпизоды у больных с психотической (бредовой) депрессии имеют определенные прогностические особенности. По мнению ряда авторов [55], бредовая депрессия носит более затяжной характер, а последующие депрессивные эпизоды также протекают с психотическими симптомами.

S.L. Dubovsky (1991) отмечал, что депрессивные бредовые идеи чаще выявляются среди терапевтически резистентных больных. По мнению A.J. Rothschild, B.H. Mulsant, B.S. Meyers (2006), это может быть связано с диагностическими ошибками при оценке бредовой депрессии. J. Keller, R.G. Gomez, H.A. Kenna и соавт. (2006) отмечают, что сложно дифференцировать психотические депрессии, которые протекают в рамках шизофренических психозов. По мнению G. Parker с соавт. [57], выраженная психомоторная заторможенность, которая характерна для депрессивных больных, может скрывать психотические симптомы. Наличие в анамнезе бредовой депрессии оценивается как прогностически неблагоприятный фактор при оценке течения заболевания. Некоторые авторы отмечают, что у больных с психотической депрессией значительно выше вероятность возникновения повторных депрессивных эпизодов в течение жизни [58], хотя в исследованиях других авторов этот факт не подтверждается [52].

M. Maj, R. Pirozzi, L. Magliano, L. Bartoli [55] отмечали, что для оценки прогноза заболевания важна длительность наблюдения. На основании 10-летнего исследования больных с депрессивными бредовыми расстройствами авторы делают вывод, что психотические симптомы негативно влияют только на краткосрочный прогноз и меньше сказываются на отдаленные этапы болезни. Полученные данные соответствуют более раннему исследованию [59]. Некоторые авторы выделяют специфический депрессивный симптом, который характерен для психотической депрессии, такой как психомоторное нарушение, связанное с когнитивными изменениями.

По мнению R.G. Gomez с соавт. [60], для больных с психотическими депрессиями характерно более выраженное снижение когнитивного функционирования по сравнению с непсихотическими депрессиями. S.K. Hill с соавт. [61] отмечают, что выраженность когнитивных нарушений в некоторой степени связана с количеством перенесенных эпизодов.

При изучении депрессивных идей большинство английских и американских авторов рассматривали его с позиции психоаналитической школы и уделяли внимание лишь самому чувству вины. Одни из них [62] исследовали лишь сам факт феноменов низкой самооценки и вины, не определяли их уровень и психопатологическую структуру. В работах A.T. Beck [63], напротив, проводится классификация депрессивных идей по степени их выраженности, но психопатологическая структура анализируется недостаточно четко и вне связи с традиционными психопатологическими понятиями. Ряд авторов [64] описывали вину как комплексную эмоцию, ко-

торая относится к тревоге, страху, стыду и отвращению. E. Jacobson (1953) отмечал, что при развитии депрессии формируется заниженная самооценка, происходит утрата самоуважения. По мнению J.G. McKenzie (1962), концепция вины остается центральной в различных областях человеческого знания — теологии, истории, социологии, этике.

С позиции экзистенциальной философии К. Jaspers (1997) неоднократно отмечал значимость вины. Большинство психиатров считают, что депрессивных идей у больных с депрессией вторичны по отношению к первичному нарушению настроения. Однако A.T. Beck (1967) считал, что депрессивные идеи являются первичным расстройством и мощным фактором, усиливающим депрессию. Он выделял три компонента: поток негативных мыслей, определенный сдвиг представлений и ряд когнитивных искажений в виде произвольных безосновательных умозаключений.

Следующий критерий сравнительной оценки психотической (в том числе бредовой) и непсихотической депрессии касался подходов к лечению и их результатов. По данным исследований многих авторов [65–66], было установлено, что больные с бредовой депрессией хуже реагируют на плацебо и на монотерапию трициклическими антидепрессантами, чем пациенты непсихотической депрессией. Но, по мнению R. Kok, T. Heeren, W. Nolen [67], различий в реакции на лечение в указанных группах нет. A.J. Rothschild (2009) считал, что психотические депрессии плохо поддаются монотерапии антидепрессантами. M. Narayan, J.T. Kantrowitz (1995, 2008) отмечали, что лечение психотической депрессии только антидепрессантами часто приводит к обострению психотической симптоматики у депрессивных больных.

По мнению некоторых авторов [65, 67–68], наиболее эффективной при лечении психотической депрессии является комбинация антидепрессантов с антипсихотиками, а также использование ЭСТ. По данным B.S. Meyers (2006) и J. Wijkstra с соавт. [69], комбинированная терапия (антидепрессанты в сочетании с нейролептиками) является лучшим фармакологическим лечебным подходом для больных с психотической депрессией. В соответствии с этими данными в большинстве руководств по психиатрии и по психофармакотерапии рекомендуется в качестве первоочередного лечения комбинация антидепрессанта и нейролептика, при необходимости с присоединением электросудорожной терапии. Эти рекомендации отличаются от рекомендаций по лечению непсихотической депрессии, где такой подход к лечению применяют только для резистентных депрессивных больных.

По мнению А.Б. Смулевича (1997), при резистентных депрессиях происходит усиление некоторых симптомов аффективной триады, например идей малоценности, самообвинения, греховности. В работе О.В. Целищева [70] проводилась оценка эффективности антидепрессантов в отношении депрессивных бредовых идей в 3 группах с различным типом ведущего депрессивно-

го аффекта — тревожным, тоскливым, апатическим. Лучший терапевтический ответ наблюдался у группы больных с тревожным аффектом.

Результаты исследований В.А. Gaudiano с соавт. [71] показали, что больные психотической депрессией хуже реагируют на психотерапию по сравнению с непсихотической депрессией.

Впервые персонифицированный подход к выбору оптимальных методов лечения были обоснованы с учетом разработанной типологии депрессивного бреда, построенной по преобладающим механизмам бредообразования депрессивных идей [72, 73]. Аргументированная терапевтическая тактика при таком подходе как в целом определила оптимальные методы лечения эндогенной бредовой депрессии, так и обосновала выбор подходящих лекарственных средств, входящих в терапевтическую схему.

Проведенный анализ эффективности методов лечения показал, что при всех типах бредовой депрессии, как при аффективном бредообразовании, так и при бредообразовании с участием бредовых механизмов, значительное преимущество перед монотерапией антидепрессантами, нейролептиками или ЭСТ обнаружил высокоэффективный метод сочетанного применения антидепрессантов с нейролептиками, который показал наиболее высокую терапевтическую эффективность со значительной редукцией расстройств и выходом в ремиссию у 61,5–80% больных при разных типах депрессивного бреда. Предпочтительность выбора вида нейролептиков у больных при разных типах бредовой депрессии связана с особенностью бредообразования депрессивных идей и степенью прогрессивности заболевания.

Типичные антипсихотики эффективны при лечении больных бредовой депрессии в динамике шизообразной шизофрении, атипичные нейролептики наиболее эффективны были с более благоприятной динамикой заболевания в рамках рекуррентной шизофрении. Установлено, что в схеме сочетанного применения антидепрессантов с нейролептиками эффективность определяется с учетом многопрофильного, сбалансированного спектра их антидепрессивной активности и вида депрессивного аффекта в структуре бредовой депрессии: венлафаксин обнаружил персонифицированный лекарственный ответ при типологических разновидностях бредовой депрессии в динамике с разной прогрессивностью заболевания; флувоксамин — при бредовой депрессии в рамках шизофрении; агомелатин — преимущественно при наиболее прогрессивном (шизообразном) течение шизофрении.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Энциклопедический словарь медицинских терминов. Под ред. БВ. Петровский. М.: Советская энциклопедия. 1982;(1):160–161.
Enciklopedicheskij slovar' medicinskih terminov. Pod red. BV. Petrovskij. M.: Sovetskaya enciklopediya. 1982;(1):160–161. (In Russ.).
2. Стоименов ЙА, Стоименова МЙ, Коева ПЙ и др. Психиатрический энциклопедический словарь. К., МАУП. 2003.
Stoimenov JA, Stoimenova MJ, Koeva PJ i dr. Psihiatricheskij enciklopedicheskij slovar'. K., MAUP. 2003. (In Russ.).
3. Гринингер В. Душевные болезни (перевод с немецкого). СПб. 1881.
Grizinger V. Dushevnye bolezni (perevod s nemetskogo). SPb. 1881. (In Russ.).
4. Каннабих ЮВ. История психиатрии. М.: Академический проект. 2012.
Kannabih YuV. Istoriya psihiatrii. M.: Akademicheskij projekt. 2012. (In Russ.).
5. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. М.: Изд-во независимой психиатрической ассоциации. 1993.
Blejler E. Rukovodstvo po psihiatrii. M.: Izd-vo nezavisimoy psihiatricheskoj asociacii. 1993. (In Russ.).
6. Шнайдер К. Клиническая психопатология. К.: Сфера. 1999:129–130.
Shnajder K. Klinicheskaya psihopatologiya. K.: Sfera. 1999:129–130. (In Russ.).
7. Крепелин Э. Учебник психиатрии для врачей и студентов. М.: Изд-во А.А. Карцева. 1910.
Krepelin E. Uchebnik psihiatrii dlya vrachej i studentov. M.: Izd-vo AA.Karceva. 1910. (In Russ.).
8. Корсаков СС. Избранные произведения. М.: Государственное изд-во медицинской литературы МЕДГИЗ. 1954.
Korsakov SS. Izbrannye proizvedeniya. M.: Gosudarstvennoe izd-vo medicinskoj literatury MEDGIZ. 1954. (In Russ.).
9. Цыганков БД, Овсянников СА. Патология эмоций (аффективности). В кн.: Психиатрия, основы клинической психопатологии. Учебник для вузов. М.: Медицина. 2007.
Cyganov BD, Ovsyannikov SA. Patologiya emocij (affektivnosti). V kn.: Psihiatriya, osnovy klinicheskoy psihopatologii. Uchebnik dlya vyzov. M.: Medicina. 2007. (In Russ.).
10. Крафт-Эбинг РВ. Учебник психиатрии. СПб.: Изд-во Карла Риккера. 1881.
Kraft-Ebing RV. Uchebnik psihiatrii. SPb.: Izd-vo Karla Rikera. 1881. (In Russ.).
11. Блейлер Е. Руководство по психиатрии. М.: Изд-во Независимой психиатр. ассоц. 1993.
Blejler E. Rukovodstvo po psihiatrii. M.: Izd-vo Nezavisimoy psihiatr. 1993. (In Russ.).
12. Осипов ВП. Руководство по психиатрии. М.-Л.: Госиздат. 1931.
Osipov VP. Rukovodstvo po psihiatrii. M.-L.: Gosizdat. 1931. (In Russ.).
13. Ясперс К. Общая психопатология. М.: Практика. 1997:129–145.
Yaspers K. Obshchaya psihopatologiya. M.: Praktika. 1997:129–145. (In Russ.).
14. Морозов ВМ. Маниакально-депрессивный психоз. Избранные труды. М.: Медиа Медика. 2007:207–223.

- Morozov VM. Maniakal'no-depressivnyj psihoz. Izbrannye Trudy. M.: Media Medika. 2007:207–223. (In Russ.).
15. Тиганов АС. Депрессивный синдром. В кн.: Общая психопатология. Курс лекций. М.: МИА. 2008;(3):57–68. Tiganov AS. Depressivnyj sindrom. V kn.: Obshchaya psihopatologiya. Kurs lekcij. M.: MIA. 2008;3:57–68. (In Russ.).
16. Пападопулос ТФ. Острые эндогенные психозы. М.: Медицина. 1975. Papadopoulos TF. Ostrye endogennye psihozy. M.: Medicina. 1975. (In Russ.).
17. Синицын ВН. Психопатология идей самообвинения. Вопросы общей психопатологии. 1976:98–106. Sinicyn VN. Psihopatologiya idej samoobvineniya. Voprosy obshchej psihopatologii. 1976:98–106. (In Russ.).
18. Снежневский АВ. Симптоматология и нозология. В кн.: Шизофрения, клиника и патогенез. Под ред. А.В. Снежневского. М.: Медицина. 1969:5–28. Snezhnevskij AV. Simptomatologiya i nozologiya. V kn.: Shizofreniya, klinika i patogenez. Pod red. A.V. Snezhnevskogo. M.: Medicina. 1969:5–28. (In Russ.).
19. Каплан ГИ. Клиническая психиатрия. Пер. с англ. Г.И. Каплан, Б.Дж. Сэдок. М.: Медицина. 1994;(1):315–327. Kaplan GI. Klinicheskaya psichiatriya. Per. s angl. G.I. Kaplan, B.Dzh. Sedok. M.: Medicina. 1994;(1):315–327. (In Russ.).
20. Морозов ГВ, Шумский НГ. Введение в клиническую психиатрию (пропедевтика в психиатрии). Н. Новгород: Изд-во НГМА. 1998;79–80. Morozov GV, Shumskij NG. Vvedenie v klinicheskuyu psichiatriyu (propedevtika v psichiatrii). N. Novgorod: Izd-vo NGMA. 1998;79–80. (In Russ.).
21. Смулевич АБ. Депрессии при психических и соматических заболеваниях. 4-е издание. М.: МИА. 2015;(5):132–153. Smulevich AB. Depressii pri psihicheskix i somaticheskix zabolevaniyah. 4-e izdanie. M.: MIA. 2015;(5):132–153. (In Russ.).
22. Marneros A. Das neue Handbuch der bipolaren und depressiven Erkrankungen. Stuttgart, New York: Georg Thieme Verlag. 2004.
23. Лукомский ИИ. Маниакально-депрессивный психоз. М.: Медицина. 1968:34. Lukomskij II. Maniakal'no-depressivnyj psihoz. M.: Medicina. 1968:34. (In Russ.).
24. Нуллер ЮЛ, Михаленко ИН. Аффективные психозы. Л.: Медицина. 1988:32–40. Nuller YuL, Mihalenko IN. Affektivnye psihozy. L.: Medicina. 1988:32–40. (In Russ.).
25. Лопес Ибор ХХ. Восприятие и бредовое настроение. Независимый психиатрический журнал. 2006;(4):13–20. Lopes Ibor XX. Vospriyatie i bredovoe nastroyenie. Nezavisimyj psichiatricheskij zhurnal. 2006;(4):13–20. (In Russ.).
26. Сербский ВП. Психиатрия. М.: Студенческая мед. изд. комиссия им. Н.И. Пирогова. 1912. Serbskij VP. Psihiatriya. M.: Studencheskaya med. izd. komissiya im. N.I. Pirogova. 1912. (In Russ.).
27. Birnbaum K. Zur Paranoiafrage. Zentralblatt fur die gesamte Neurologie und Psychiatrie. 1915;29(1):305–322.
28. Каменева ЕН. Бред самообвинения при шизофрении. Труды 1-й Московской психиатр. б-цы. 1940;3. Kameneva EN. Bred samoobvineniya pri shizofrenii. Trudy 1-j Moskovskoj psichiatr. b-цы. 1940;3. (In Russ.).
29. Kolle K. Der wahnkranke im lichte alter und neuer psychopathologie. Stuttgart: Thieme. 1957.
30. Schneider K. Klinische Psychopathologie. Stuttgart: Georg Thieme Verlag. 2007.
31. Вейбрехт Г. (Weitbrecht HJ). Клиническая психиатрия (перевод с немецкого). Под ред. Г. Груле, Р. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. М., Медицина. 1967. Vejbrekht G. (Weitbrecht HJ). Klinicheskaya psichiatriya (perevod s nemeckogo). Pod red. G. Grule, R. Yunga, V. Majer-Grossa, M. Myullera. M., Medicina. 1967. (In Russ.).
32. Ануфриев АК. О психопатологии начальных проявлений бредаобразования. Независимый психиатрический журнал. 1992;(1–2):14–24. Anufriev AK. O psihopatologii nachal'nyh proyavlenij bredoobrazovaniya. Independent psychiatric journal. 1992;(1–2):14–24. (In Russ.).
33. Seglas J. Lecons cliniques sur les maladies mentales et nerveuses. Paris: Asselin et Houzeau. 1895.
34. Каннабих ЮВ. История психиатрии. М.: Академический проект. 2012. Kannabih YuV. Istoriya psichiatrii. M.: Akademicheskij projekt. 2012. (In Russ.).
35. Леонгард К. (Leonhard K.) Систематика эндогенных психозов и их дифференцированная этиологии (перевод с немецкого). Под ред. Г. Бекмана, А.С. Тиганова. М.: Практическая медицина. 2010. Leongard K. (Leonhard K.) Sistematika endogennyh psihozov i ih differencirovannaya etiologii (perevod s nemeckogo). Pod red. G. Bekmana, A.S. Tiganova. M.: Prakticheskaya medicina. 2010. (In Russ.).
36. Морозова ТН. Психопатология эндогенных депрессий. Дисс. доктора мед. наук. М. 1967. Morozova TN. Psihopatologiya endogennyh depressij. Diss. doktora med. nauk. M. 1967. (In Russ.).
37. Лукомский ИИ. Маниакально-депрессивный психоз. М.: Медицина. 1968:34. Lukomskij II. Maniakal'no-depressivnyj psihoz. M.: Medicina. 1968:34. (In Russ.).
38. Roose SP, Glassman AH, Walsh BT, Woodring S. Depression, delusions, and suicide. American Journal of Psychiatry. 1983;140(9):1159–1162. <https://doi.org/10.1176/ajp.140.9.1159>
39. Reininghaus U, Jan Böhnke JR, Chavez-Baldini U, Gibbons R, Ivleva E, Clementz BA, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA, Tamminga CA.

- Transdiagnostic dimension of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry*. 2019;18:67–76. <https://doi.org/10.1002/wps.20607>
40. Герман ЕЛ. Суицидальные тенденции в клинике психических заболеваний. Автореферат дис. канд. мед. наук. Винница. 1968.
German EL. Suicidal'nye tendencii v klinike psichicheskikh zaboolevanij. Avtoreferat dis. kand. med. nauk. Vinnica. 1968. (In Russ.).
 41. Верещагина НВ. Суицидальное поведение при психических расстройствах. Автореферат дис. канд. мед. наук (14.00.18). Новосибирск. 2003.
Vereshchagina NV. Suicidal'noe povedenie pri psichicheskikh rasstrojstvah. Avtoreferat dis. kand. med. nauk (14.00.18). Novosibirsk. 2003. (In Russ.).
 42. Юматова ПЕ. Клинико-психопатологические особенности бредообразования и формирования фобулы депрессивного бреда при эндогенных депрессиях. *Психиатрия*. 2014;3(63):8–12.
Yumatova PE. Kliniko-psihopatologicheskie osobennosti breoobrazovaniya i formirovaniya fobuly depressivnogo bredda pri endogennyh depressiyah. *Psychiatry*. 2014;3(63):8–12. (In Russ.).
 43. Юматова ПЕ. Прогностическое значение диагностических параметров эндогенных заболеваний, протекающих с картиной бредовых депрессий. *Психиатрия*. 2019;1(81):20–29. <https://DOI.org/10.30629/2618-6667-2019-81-20-29>
Yumatova PE. Prognosticheskoe znachenie diagnosticheskikh parametrov endogennyh zaboolevanij, protekayushchih s kartinoj bredovyh depressij. *Psychiatry*. 2019;1(81):20–29. (In Russ.). <https://DOI.org/10.30629/2618-6667-2019-81-20-29>
 44. Юматова ПЕ, Мелешко ТК, Критская ВП. Патопсихологические параметры изменений личности при приступообразных эндогенных психозах с картиной бредовых депрессий. *Психиатрия*. 2016;1(69):67–68.
Yumatova PE, Meleshko TK, Kritskaya VP. Patopsihologicheskie parametry izmenenij lichnosti pri pristupoobraznyh endogennyh psihozah s kartinoj bredovyh depressij. *Psychiatry*. 2016;1(69):67–68. (In Russ.).
 45. Юматова ПЕ, Мельникова ТС, Изнак АФ. Электроэнцефалографические характеристики разновидностей депрессивного бреда при эндогенных депрессиях. *Психиатрия*. 2015;4(68):68–69.
Yumatova PE, Mel'nikova TS, Iznak AF. Elektroencefalograficheskie harakteristiki raznovidnostej depressivnogo bredda pri endogennyh depressiyah. *Psychiatry*. 2015;4(68):68–69. (In Russ.).
 46. Международная классификация болезней 10-го пересмотра (МКБ-10). Классификация психических и поведенческих расстройств. ВОЗ. Пер. ЮЛ Нуллера. Под. ред. СЮ. Циркина. СПб.: Адис. 1994.
Mezhdunarodnaya klassifikaciya boleznej 10-go peresmotra (MKB-10). Klassifikaciya psichicheskikh i povedencheskikh rasstrojstv. VOZ. Per. YUL Nullera. Pod. red. SYU. Cirkina. SPb.: Adis. 1994.
 47. Bremaud N. Melancolie delirante et paranoia: diagnostic differentiel. *L'Evolution psychiatrique*. 2014;79(2):273–285. <http://dx.DOI.org/10.1016/j.evopsy.2014.01.006>
 48. Leckman JF, Weissman MM, Prusoff BA, Caruso KA et al. Subtypes of depression. Family study perspective. *Archives of General Psychiatry*. 1984;41(9):833–838. DOI: 10.1001/archpsyc.1984.01790200015002
 49. Пападопулос ТФ. Острые эндогенные психозы. М.: Медицина. 1975.
Papadopoulos TF. Ostrye endogennye psihozy. M.: Medicina. 1975. (In Russ.).
 50. Краснов ВН. Клинико-патогенетические закономерности динамики циркулярных депрессий. Диссертация доктора мед. наук. М. 1987.
Krasnov VN. Kliniko-patogeneticheskie zakonomernosti dinamiki cirkulyarnyh depressij. Dissertaciya doktora med. nauk. M. 1987. (In Russ.).
 51. Вовин РЯ, Аксёнова ИО. Затяжные депрессивные состояния. Л.: Медицина. 1982.
Vovin RYa, Aksyonova IO. Zatyazhnye depressivnye sostoyaniya. L.: Medicina. 1982. (In Russ.).
 52. Lykouras E, Christodoulou GN, Malliaras D. Type and content of delusions in unipolar psychotic depression. *Journal of Affective Disorders*. 1985;9(3):249–252. DOI: 10.1016/0165-0327(85)90055-2
 53. Widiger TA, Frances AJ, Pincus HA, Ross R. DSM-IV Sourcebook Vol. 2. Washington: American Psychiatric Association. 1995.
 54. Lattuada E, Serretti A, Cusin C, Gasperini M, Smeraldi E. Symptomatology analysis of psychotic and non-psychotic depression. *Journal of Affective Disorders*. 1999;54(1–2):183–187. DOI: 10.1016/S0165-0327(98)00141-4
 55. Maj M, Pirozzi R, Magliano L, Fiorillo A, Bartoli L. Phenomenology and prognostic significance of delusions in major depressive disorder: a 10-year follow-up study. *Journal of Clinical Psychiatry*. 2007;68(9):1411–1417. DOI: 10.4088/jcp.v68n0913
 56. Ohayon MM, Schatzberg AF. Prevalence of depressive episodes with psychotic features in the general population. *American Journal of Psychiatry*. 2002;159(11):1855–1861. DOI: 10.1176/appi.ajp.159.11.1855
 57. Parker G, Hadzi-Pavlovic D, Hickie I, Boyce P, Mitchell P, Wilhelm K, Brodaty H. Distinguishing psychotic and non-psychotic melancholia. *Journal of Affective Disorders*. 1991;22(3):135–148. DOI: 10.1016/0165-0327(91)90047-v
 58. Aronson TA, Shukla S, Gujavarty K, Hoff A, DiBuono M, Khan E. Relapse in delusional depression: a retrospective study of the course of treatment. *Comprehensive Psychiatry*. 1988;29(1):12–21. DOI: 10.1016/0010-440x(88)90032-6
 59. Coryell W, Tsuang MT, McDaniel J. Psychotic features in major depression. Is mood congruence important?

- Journal of Affective Disorders*. 1982;4(3):227–237. DOI: 10.1016/0165-0327(82)90007-6
60. Gomez RG, Fleming SH, Keller J, Flores B, Schatzberg AF. The neuropsychological profile of psychotic major depression and its relation to cortisol. *Biological Psychiatry*. 2006;60(5):472–478. DOI: 10.1016/j.biopsych.2005.11.010
61. Hill SK, Keshavan MS, Thase ME, Sweeney JA. Neuropsychological dysfunction in antipsychotic-naïve first-episode unipolar psychotic depression. *American Journal of Psychiatry*. 2004;161(6):996–1003. DOI: 10.1176/appi.ajp.161.6.996
62. American Handbook of Psychiatry. Ed. by Silvano Arieti. NY: Basic Book Inc. 1959. V. I, II.
63. Beck AT. Depression: Clinical, Experimental and Theoretical Aspects. NY: Hoeber Medical Division. 1967.
64. Redlich FC, Freedman DX. Theory and Practice of Psychiatry. NY: Basic Book. 1966.
65. Glassman AH, Roose SP. Delusional depression. A distinct clinical entity? *Archives of General Psychiatry*. 1981;38(4):424–427. DOI: 10.1001/arch-psyc.1981.01780290058006
66. Nelson WH, Khan A, Orr WW Jr. Delusion depression: Phenomenology, Neuroendocrine function, and tricyclic antidepressant response. *Journal of Affective Disorders*. 1984;6(3–4):297–306. DOI: 10.1016/s0165-0327(84)80008-7
67. Kok R, Heeren T, Nolen W. Treatment of psychotic depression in the elderly compared with nonpsychotic depression. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2010;30(4):465–467. DOI: 10.1097/JCP.0b013e-3181e6cdf
68. Bjørklund L, Horsdal H, Mors O, Gasse C, Østergaard S. Psychopharmacological treatment of psychotic mania and psychotic bipolar depression compared to non-psychotic mania and non-psychotic bipolar depression. *Bipolar Disorders*. 2017;19(6):505–512. DOI: 10.1111/bdi.12504
69. Wijkstra J, Burger H, Walter W. van den Broek, Birkenhäger TK, Janzing J, Boks M, Bruijn J, van der Loos M, Breteler L, Verkes R, Nolen W. Long-term response to successful acute pharmacological treatment of psychotic depression. *Journal of Affective Disorders*. 2010;123(1–3):238–242. DOI: 10.1016/j.jad.2009.10.014
70. Целищев ОВ. Влияние терапии-антидепрессантами на депрессивные идеи. Материалы Российской конференции «Современные принципы терапии и реабилитации психических больных». М. 2006:133.
- Celishchev OV. Vliyanie terapii-antidepressantami na depressivnye idei. Materialy Rossijskoj, konferencii «Sovremennye principy terapii i rehabilitacii psichicheskikh bol'nyh». М. 2006:133. (In Russ.).
71. Gaudiano BA, Beevers CG, Miller IW. Differential response to combined treatment in patients with psychotic versus nonpsychotic major depression. *Journal of Nervous & Mental Disease*. 2005;193(9):625–628. DOI: 10.1097/01.nmd.0000177791.33649.69
72. Мирошниченко ИИ, Абрамова ЛИ, Юматова ПЕ, Деменева АА, Олейчик ИВ. Терапевтический лекарственный мониторинг флувоксамина при депрессии. *Психиатрия*. 2011;3(51):21–25.
- Miroshnichenko II, Abramova LI, Yumatova PE, Demeneva AA, Olejchik IV. Terapevticheskij lekarstvennyj monitoring fluvoksamina pri depressii. *Psychiatry*. 2011;3(51):21–25. (In Russ.).
73. Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Юматова ПЕ. Лечение эндогенных депрессий венлафаксином: клиническое действие, переносимость и персонифицированные показания к назначению. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;115(1(2)):43–51. DOI:10.17116/jnevro20151152243-51
- Panteleeva GP, Olejchik IV, Abramova LI, Yumatova PE. Lechenie endogennyh depressij venlafaksinom: klinicheskoe dejstvie, perenosimost' i personificirovannye pokazaniya k naznacheniju. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(1(2)):43–51. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro20151152243-51

Сведения об авторе

Юматова Полина Евгеньевна, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-2387-761X
E-mail: polyum@mail.ru

Information about the author

Polina E. Yumatova, Junior Researcher, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-2387-761X
E-mail: polyum@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Юматова Полина Евгеньевна/Polina E. Yumatova
E-mail: polyum@mail.ru

Дата поступления 22.01.2020 Received 22.01.2020	Дата рецензии 08.04.2020 Revised 08.04.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>

УДК 616.89-02-022; 616-01/09; 577.2.01

Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1

Васильева Е.Ф., Брусов О.С.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Россия, Москва

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: важная роль моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, а также продуцируемых ими цитокинов была определена в патогенезе психических расстройств как макрофагально-Т-лимфоцитарная теория шизофрении. Согласно этой теории у пациентов с психическими расстройствами происходит увеличение количества активных циркулирующих моноцитов, макрофагов и Т-клеток, которые в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера мигрируют в ЦНС, дестабилизируют мозг и приводят к утяжелению психических расстройств. **Цель:** в первой части обзора проанализировать данные литературы о роли провоспалительных моноцитов в развитии иммунного воспаления в патогенезе ряда системных заболеваний и рассмотреть молекулярные механизмы, опосредующие их взаимодействие с другими клетками — участниками иммунного воспаления. **Материалы и метод:** по ключевым словам «провоспалительные моноциты», «цитокины», «молекулы клеточной адгезии», «иммунное воспаление», «моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты», «психические расстройства» проведен поиск данных, опубликованных за последние 20 лет в отечественных и зарубежных исследованиях в базах данных PubMed и e-Library.ru. **Заключение:** в первой части обзора проанализированы данные литературы, которые касаются изучения функциональных характеристик субпопуляции моноцитов, экспрессирующих при активации на своей поверхности повышенный уровень рецепторов CD16. С этой субпопуляцией большинство исследователей связывают провоспалительные функции моноцитов. Рассмотрены молекулярные механизмы активации моноцитов, к которым относят повышенную секрецию ими рецепторов CD16, цитокинов, хемокинов и рецепторов к ним, участвующих в их взаимодействии с клетками сосудистого эндотелия, с нейронами в ЦНС, а также с тромбоцитами в развитии системных воспалений. Анализ этих механизмов позволяет лучше понять иммунные аспекты воспаления в мозге, опосредованного взаимодействием моноцитов CD16⁺ с нейрональными клетками, следствием которого являются когнитивные нарушения у больных с психическими расстройствами, а также обозначить связанные с этим новые подходы в лечении когнитивных снижений у этих больных. Исследования моноцитарного звена иммунитета у больных с психическими расстройствами будут освещены во второй части обзора.

Ключевые слова: психические расстройства; иммунное воспаление; провоспалительные моноциты CD14⁺/CD16⁺; цитокины; молекулы клеточной адгезии; моноцитарно-тромбоцитарные агрегаты.

Для цитирования: Васильева Е.Ф., Брусов О.С. Роль моноцитов в клеточно-молекулярных механизмах развития системного иммунного воспаления. Часть 1. *Психиатрия*. 2020;18(3):76–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>

Конфликт интересов отсутствует

The Role of Monocytes Cellular and Molecular Mechanisms in the Development of Systemic Immune Inflammation. Part 1

Vasilyeva E.F., Brusov O.S.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Russia, Moscow

REVIEW

Summary

Introduction: the important role of monocytes /macrophages, as well as cytokines produced by them was determined in the pathogenesis of mental disorders, as a macrophage-T-lymphocyte theory of bipolar disorder, schizophrenia and depression. According to this theory, there is an increase in the number of active circulating monocytes, macrophages and T-cells in patients with mental disorders. These cells migrate to the CNS as a result of the blood-brain barrier breach, destabilize the brain and lead to worsening of mental disorders. **The aim of work:** to review research data on the role of proinflammatory monocytes in the development of immune inflammation in the pathogenesis of a number of systemic diseases and to examine the molecular mechanisms mediating the interaction of proinflammatory monocytes with other cells involved in immune inflammation. **Material and methods:** keywords "proinflammatory monocyte CD16⁺", "cytokines", "molecules of cell adhesion", "monocyte-platelet aggregates", "microglia", "psychiatric disorders", are used to search for data published over the past 20 years in domestic and foreign studies in PubMed and e-Library. **Conclusion:** in the first part of the review, the research data concerning the studies of the functional characteristics of a monocytes subpopulation that express on their surface an increased level of CD16 receptors when activated were analyzed. Most of researchers associate the proinflammatory functions of monocytes with this subpopulation.

Molecular mechanisms of monocytes activation, which include increased secretion of CD16 receptors, cytokines, chemokines and receptors for them involved in their interaction with vascular endothelial cells, with neurons in the CNS and also with platelets in the development of systemic inflammation, are considered. Analysis of these mechanisms allows us to better understand the immune aspects of inflammation in the brain mediated by the interaction of CD16⁺ monocytes with neuronal cells, which results in cognitive disorders in patients with mental disorders, as well as to identify related new approaches to the treatment of cognitive decline in these patients. Studies of the monocyte unit of immunity in patients with mental disorders will be covered in the second part of the review.

Keywords: mental disorders; immune inflammation; proinflammatory monocyte CD14⁺/CD16⁺; cytokines; molecules of cell adhesion; monocyte-platelet aggregates.

For citation: Vasilyeva E.F., Brusov O.S. The Role of Monocytes Cellular and Molecular Mechanisms in the Development of Systemic Immune Inflammation. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):76–85. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-76-85>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В обзоре представлены данные литературы, касающиеся изучения участия моноцитов/макрофагов в развитии иммунного воспаления в патогенезе различных системных заболеваний. В патогенезе психических расстройств роль моноцитов/макрофагов и Т-лимфоцитов, а также продуцируемых ими цитокинов, была впервые определена как макрофагально-Т-лимфоцитарная теория шизофрении [1, 2]. Современные исследования подтверждают эту теорию, согласно которой у пациентов с психическими расстройствами происходит увеличение количества активных циркулирующих моноцитов/макрофагов [3], которые в результате нарушения целостности гематоэнцефалического барьера мигрируют в ЦНС [4]. Активированные моноциты/макрофаги и клетки микроглии, которые являются аналогами моноцитов/макрофагов в центральной нервной системе, усиленно синтезируют биологически активные провоспалительные соединения — цитокины: IL-1, IL-6, IL-8, IL-12, TNF- α , хемокины, а также рецепторы к ним. Все эти факторы играют существенную роль в иммунном воспалении, которое дестабилизирует мозг и может приводить к развитию психических расстройств.

Данный обзор посвящен анализу результатов исследований двух последних десятилетий, в которых изучались функции моноцитов и их роль в развитии разных патологических состояний как у человека, так и в модельных экспериментах на животных. В этих исследованиях было выявлено, что периферические моноциты/макрофаги, являясь клетками естественного, врожденного иммунитета, представляют собой гетерогенную популяцию [5, 6]. Часть из них обладает выраженной фагоцитарной функцией, то есть способна поглощать относительно крупные частицы и клетки или большое количество мелких частиц и не погибает после фагоцитирования. В отличие от них, нейтрофилы и эозинофилы, называемые микрофагами, способны поглощать относительно небольшие частицы и, как правило, погибают после фагоцитирования. Другая часть моноцитов и тканевых макрофагов является антигенпредставляющими клетками, то есть они захватывают антиген, перерабатывают его и представляют Т-лимфоцитам для осуществления специфического

иммунного ответа [7]. Эти моноциты синтезируют биологически активные соединения — цитокины IL-1, IL-4, IL-6, IL-10, IL-12, TNF- α , хемокины, экспрессируют на своей поверхности различные рецепторы, синтезируют отдельные компоненты системы комплемента: C1q, C3, C4b, C5b, C5, с помощью которых осуществляют адгезию, участвуют в процессах эндоцитоза, осуществляют регуляторные воздействия, а также участвуют в межклеточных взаимодействиях [6]. Они играют существенную роль в противоинфекционном, противоопухолевом иммунитете и в хроническом иммунном воспалении, последствиями которого могут быть развитие процессов атерогенеза, различных системных заболеваний, а также нейроиммунного воспаления [8].

Современные возможности науки позволили исследователям, используя методы фенотипирования с помощью специфических моноклональных антител к рецепторам CD14 и CD16, представленным на поверхности моноцитов/макрофагов, разделить последние на различные субпопуляции.

В обзоре проанализированы функциональные характеристики субпопуляций моноцитов/макрофагов, различающихся по экспрессии на их поверхности этих рецепторов. Особое внимание уделено изучению субпопуляции моноцитов, на поверхностной мембране которых локализованы рецепторы CD16⁺. С этой субпопуляцией, пропорция которой увеличивается среди общей популяции моноцитов при их активации и которая характеризуется повышенной секрецией провоспалительных цитокинов и рецепторов к ним, подавляющее большинство авторов связывает развитие иммунного воспаления [7, 9]. Рассмотрены результаты исследований, свидетельствующие о сложных молекулярных механизмах межклеточных взаимодействий при активации иммунного воспаления между моноцитами/макрофагами и клетками эпителия, между моноцитами и тромбоцитами с помощью цитокинов, хемокинов, рецепторов к ним, а также с помощью молекул клеточной адгезии, секретируемых провоспалительными моноцитами при их активации. Показано, что эти взаимодействия приводят к развитию основных этапов атерогенеза, нарушению гомеостаза, последствиями которого могут быть сердечно-сосудистые заболевания, такие как инфаркт миокарда, стенокардия, инсульт, онкологические и другие системные заболевания. Проанализи-

зированы новые подходы в лечении иммунного воспаления и связанных с ним когнитивных нарушений, основанные на специфической блокаде хемокиновых рецепторов на поверхности активированных моноцитов.

Понимание молекулярных механизмов взаимодействий моноцитов/макрофагов с другими клетками, участвующими в развитии системного иммунного воспаления, открывает новые перспективы в комплексном лечении ряда заболеваний, в том числе и психических расстройств.

РЕЦЕПТОРЫ И ФУНКЦИИ МОНОЦИТОВ

Моноциты — это крупные мононуклеарные лейкоциты группы агранулоцитов диаметром 18–20 мкм в мазке крови с эксцентрично расположенным в цитоплазме ядром, составляют, по разным данным, от 1 до 8% или от 3 до 11% от общего числа лейкоцитов крови. Моноциты синтезируются в костном мозге, большая их часть сразу выходит в кровь, а небольшая часть трансформируется в макрофаги костного мозга [7].

В настоящее время гетерогенность моноцитов/макрофагов выявляется фенотипически по экспрессии синтезируемых ими рецепторов. Одними из таких рецепторов, представленных на поверхности моноцитов/макрофагов, являются так называемые толл-подобные (TL) рецепторы [10], которые, распознавая консервативные структурные компоненты микроорганизмов, осуществляют основную функцию врожденного клеточного иммунитета. При этом мембранный рецептор TLR4 функционально связан с одним из основных маркеров зрелых моноцитов и макрофагов — молекулой CD14, которая распознает патогенные липополисахариды (ЛПС), липопротеиды либо микробные нуклеиновые кислоты или белки [11, 12].

Другая группа рецепторов, синтезируемых моноцитами/макрофагами, — это так называемые Fc-рецепторы, которые распознают Fc-участок связанных с антигеном молекул иммуноглобулинов. С помощью этих рецепторов моноциты и макрофаги распознают и фагоцитируют опсонизированные антителами клетки (в том числе патогенные). На моноцитах/макрофагах присутствует полный набор Fcγ-рецепторов — FcγRI (CD64), FcγRII (CD32) и FcγRIII (CD16) [7].

По современным представлениям моноциты и макрофаги человека разделяются фенотипически по уровню экспрессии высокоаффинных рецепторов CD14 и низкоаффинных рецепторов CD16 на разные в функциональном отношении субпопуляции [13, 14]. Некоторые авторы сообщают о существовании двух субпопуляций моноцитов [15–18], среди которых преобладающей является субпопуляция так называемых «классических» моноцитов (“classical” monocytes). Моноциты этой субпопуляции экспрессируют на своей поверхности высокий уровень CD14-рецепторов и не экспрессируют CD16-рецепторы (CD14⁺⁺/CD16⁻).

Остальные моноциты экспрессируют на своей поверхности CD16 и низкий уровень CD14 — это так называемые «неклассические» моноциты (“nonclassical” monocytes, CD14⁺/CD16⁺). По данным ряда авторов, у здоровых людей в норме клетки с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁻ составляют более 95% моноцитов периферической крови; соответственно, субпопуляция моноцитов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ составляет 5%. [9]. Авторы сообщают, что CD14⁺/CD16⁺-моноциты представляют собой стареющие клетки с укороченными теломерами (215 ± 37 относительной длины теломер) по сравнению с клетками (339 ± 44 относительной длины теломер, $p < 0,05$), а также то, что CD14⁺/CD16⁺-моноциты являются активированными клетками, обладающими повышенной воспалительной активностью и способностью взаимодействовать с эндотелиальными клетками. При этом у людей старшего возраста и у пациентов с хроническим воспалением, независимо от этиологии заболевания, процент CD14⁺⁺/CD16⁻ снижается, а количество моноцитов CD14⁺/CD16⁺ может увеличиться до 20% [7]. Таким образом, накопление стареющих моноцитов может частично объяснить развитие хронического воспаления и атеросклероза у лиц пожилого возраста и у пациентов с хроническими воспалительными заболеваниями.

В исследованиях последних лет, выделяют третью субпопуляцию моноцитов, которая определяется при дополнительном разделении субпопуляции CD14⁺CD16⁺ на две: CD14⁺⁺/CD16⁺ («промежуточные») моноциты, экспрессирующие рецепторы CD16 и высокий уровень CD14-рецепторов, и собственно «неклассические» моноциты CD14⁺/CD16⁺ [13, 14, 19].

В клинических исследованиях, направленных на определение роли разных субпопуляций моноцитов в развитии атеросклероза, инсульта, инфаркта миокарда, злокачественного роста и других заболеваний, связанных с иммунным воспалением, были определены их разные функциональные характеристики [20]. Так, было показано, что «классические» моноциты с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁻ отличаются выраженной фагоцитарной функцией, но не принимают участие в воспалительных процессах при бактериальных инфекциях [12]. Моноциты, экспрессирующие на своей поверхности рецепторы CD16 и обладающие фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁺ и CD14⁺/CD16⁺, являются, по данным ряда авторов, провоспалительными моноцитами, так как осуществляют воспалительные реакции и участвуют в механизмах развития хронического воспаления [9, 13]. Действительно, в исследованиях у больных с сердечно-сосудистой патологией было выявлено повышение пропорции моноцитов, экспрессирующих рецепторы CD14⁺⁺/CD16⁺ [14], что свидетельствовало о прогрессирующем характере заболевания. У пациентов с инфекционными и воспалительными заболеваниями также выявлялось повышение пропорции моноцитов CD14⁺/CD16⁺ по сравнению со здоровыми, при этом у них повышалась антигенпредставляющая функция моноцитов CD14⁺/CD16⁺ и секреция ими провоспалительных цитокинов [9, 14].

У пациентов с наследственной гиперхолестеринемией количество моноцитов с фенотипом CD16⁺ отрицательно коррелировало с уровнем липопротеинов высокой плотности и положительно — с уровнем атерогенных липидов [18, 21]. В ряде исследований было отмечено, что моноциты больных с фенотипом CD16⁺ осуществляли повышенную экспрессию провоспалительных цитокинов TNF- α [22], IL-6 [16], и IL-1 β [22] по сравнению с здоровыми. При этом, с точки зрения ряда авторов, избыток TNF- α в крови являлся пусковым фактором для начала системного воспаления [23].

На поверхности моноцитов/макрофагов представлены высокоаффинные рецепторы к хемокинам: CCR1 (C-C chemokine receptor type 1) [24, 25] и CCR2 (C-C chemokine receptor type 2) [15, 26], контролируемые через сигнальные пути продукцию моноцитами хемокинов. Хемокины — это небольшие хемотаксические цитокины, которые способны вызывать хемотаксис чувствительных к ним клеток (отсюда их сокращенное название хемокины). Они выполняют функцию межклеточных мессенджеров, регулирующих миграцию и активацию лейкоцитов и осуществляющих воспалительные реакции под влиянием провоспалительных цитокинов. Одним из давно изученных хемокинов, синтезируемых макрофагами, эпителиальными и эндотелиальными клетками, является интерлейкин-8 (CXCL8) [7]. В последнее время описано много других хемокинов, вырабатываемых моноцитами/макрофагами в ответ на широкий спектр провоспалительных цитокинов, таких как IL-6, TNF- α и IL-1 β и индуцирующих воспалительные реакции [25]. К ним относятся MIP-1-альфа (Macrophage Inflammatory Protein-1 alpha), также известный как CCL3; MIP-1-бета (CCL4); MIP-5 (CCL15); RANTES (CCL5); MCP-1 (Monocyte chemotactic protein-1) или CCL2; MCP-3 или CCL7 и другие хемокины. Наиболее изученным хемокином является MCP-1 (CCL2), который экспрессируется преимущественно воспалительными клетками [26]. При стимуляции MCP-1 может продуцироваться также фибробластами, эндотелиальными клетками или клетками различных типов опухолей. Функция MCP-1 заключается в активации миграции моноцитов в ответ на атерогенный стимул к эндотелию [27]. Изучение роли моноцитов в развитии ревматоидного артрита показало, что активированные моноциты больных с этой патологией экспрессируют хемокиновые рецепторы CCR2, которые взаимодействуют со своим лигандом — хемокином MCP-1 — и продуцируют провоспалительные цитокины TNF- α , IL-1 β , IL-6 [28]. Это взаимодействие индуцировало рекрутирование циркулирующих моноцитов, которые относились к «промежуточной» субпопуляции моноцитов с фенотипом CD14⁺⁺/CD16⁺, в синовиальную оболочку, где моноциты дифференцировались в макрофаги, которые, по мнению авторов, играют главную роль в синовиальном воспалении при этих заболеваниях. В другом исследовании также была выявлена экспрессия рецептора CCR2 к MCP-1 на поверхности моноцитов CD14⁺⁺/CD16⁺ [29]. При этом на поверхности

моноцитов CD14⁺/CD16⁺ выявлялась достоверно более высокая поверхностная экспрессия рецептора CCR5 к хемокину MIP-1-альфа.

В последнее десятилетие активно изучаются представленные на поверхности моноцитов/макрофагов молекулы клеточной адгезии — мембранные белки, которые участвуют в связывании моноцитов с внеклеточным матриксом и другими клетками [30], на основании чего они и получили свое название. Адгезивные молекулы разделяют на три большие группы: молекулы адгезии суперсемейства иммуноглобулинов, интегрины и селектины. На поверхности моноцитов/макрофагов экспрессированы интегрины, представляющие собой белковые молекулы CD11a/CD18, CD11b/CD18, которые относят к семейству β_2 -интегринов [7], MAC-1 (monocyte adhesion complex — адгезивный комплекс моноцитов), VLA-4 (very late activation antigen), p150/p95, а также LFA-1 (lymphocyte function antigen), который является основным интегрином лимфоцитов, но представлен также на поверхности моноцитов и макрофагов [7]. Лигандами для CD11a/CD18, CD11b/CD18, LFA-1 служат рецепторы адгезии суперсемейства иммуноглобулинов ICAM-1, -2, -3 (inter-cellular adhesion molecule 1, 2, 3); для VLA-4 — рецепторы адгезии суперсемейства VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule1). Лигандами для MAC-1 и p150/p95 являются фрагмент компонента C3 комплемента — iC3b, а также фибриноген и гепарин. Из данных литературы известно, что иммунные, воспалительные, эффекторные реакции осуществляются с помощью β_2 -интегринов (CD11a/CD18 и CD11b/CD18), экспрессированных на поверхности активированных моноцитов [23, 29] и обеспечивающих адгезию моноцитов/макрофагов к их мишеням, в том числе к клеткам эндотелия [31]. При этом прочная связь моноцитов/макрофагов с эндотелием осуществляется в результате взаимодействия β_2 -интегринов с молекулами адгезии иммуноглобулинового суперсемейства ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1, экспрессирующимися на поверхности клеток эндотелия [28]. Известно, что на поверхности неактивных эндотелиальных клетках синтезируется только ICAM-2, продукция остальных молекул адгезии стимулируется при активации эндотелиальных клеток цитокинами: IL-1, IL-6, TNF- α и другими провоспалительными стимулами [32].

АКТИВАЦИЯ МОНОЦИТОВ

Механизм активации моноцитов/макрофагов при воспалении разной этиологии к настоящему времени достаточно хорошо изучен. Наиболее тщательно описана роль моноцитов в развитии разных стадий атерогенеза, последствиями которого могут быть инфаркт миокарда, стенокардия и инсульт. Действительно, у больных с хронической сердечной недостаточностью было обнаружено значительное увеличение субпопуляции моноцитов CD14⁺⁺/CD16⁺ [32]. Также было показано, что с атеросклеротическим поврежде-

нием эндотелия у больных связано взаимодействие липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) с субэндотелиальными клетками интимы и моноцитами/макрофагами, экспрессирующими рецепторы CD14⁺/CD16⁺. Было выявлено, что моноциты с фенотипом CD16⁺ отличаются повышенной адгезией к клеткам эндотелия [9], активированным в результате проникновения атерогенных ЛПНП в субэндотелиальную интиму [28]. В месте проникновения ЛПНП в сосуд развивается воспалительная реакция в интима сосудистой оболочки, начинает экспрессироваться VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule 1). Персистенция факторов воспаления приводит к активации моноцитов, которые продуцируют повышенное количество провоспалительных цитокинов, таких как IL-1, IL-6, TNF- α , и других факторов воспаления [14]. Эти процессы в свою очередь вызывают повышение экспрессии СС-хемокиновых рецепторов на моноцитах и клетках эндотелия [25] и повышение концентрации хемокина MCP-1 (CCL2), который вызывает направленную миграцию моноцитов к воспаленному участку в интима [32, 33]. Далее в результате взаимодействия молекул адгезии семейства β_2 -интегринов, в частности MAC-1, VLA-4, на моноцитах с их лигандами — молекулами адгезии ICAM-1, -2, -3 и VCAM-1, представленными на эндотелиальных клетках, происходит адгезия моноцитов к активированным клеткам эндотелия [28, 31]. У лиц с наследственной гиперхолестеринемией было обнаружено, что повышенную адгезию к активированным клеткам эндотелия проявляют провоспалительные моноциты с фенотипом CD14⁺/CD16⁺ [23].

В процессе адгезии к эндотелию активированные моноциты CD14⁺/CD16⁺ синтезируют хемокин MCP-1 (CCL2) и трансмигрируют сквозь эндотелиальный слой в интиму [34]. В ряде исследований установлено, что экспрессия рецепторов CCR2 и повышенный уровень хемокина MCP-1 участвуют в патогенезе многих заболеваний, связанных с хроническим воспалением, таких как инфаркт миокарда [14, 35], ревматоидный артрит [29], атеросклероз [36], метаболический синдром [25]. У больных шизофренией и у пациентов с первым приступом эндогенного психоза был также обнаружен в плазме крови более высокий, по сравнению со здоровыми, уровень хемокина MCP-1 (CCL2) [37, 38]. При этом Y. Lin и Y. Peng и соавт. [39] считают, что MCP-1 может играть определенную роль в патогенезе шизофрении и что определение уровня MCP-1 перед началом психотропной терапии может служить биомаркером эффективности лечения больных рisperидоном. По данным ряда авторов, пациенты с БА имели также более высокие уровни MCP-1 в плазме крови по сравнению с больными с мягким когнитивным снижением и с контрольной группой, при этом у пациентов с БА более высокий уровень MCP-1 ассоциировался с большей тяжестью заболевания и более быстрым когнитивным снижением [40]. Высказывается предположение, что повышенная экспрессия CCR2-рецепторов и повышенный уровень хемокина MCP-1 могут служить терапев-

тическими мишенями для ингибирования провоспалительной активности моноцитов [41].

Повышенный уровень хемокина MCP-1/CCL2 был выявлен также у больных, зараженных вирусом иммунодефицита человека (ВИЧ) [42]. В этих и других исследованиях было выявлено, что в ответ на повышение уровня CCL2 значительно увеличивается трансмиграция ВИЧ-инфицированных моноцитов CD14⁺/CD16⁺ через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ) в ЦНС, которая не возникала при отсутствии этого хемокина [43]. Результаты многочисленных исследований свидетельствуют, что CD14⁺/CD16⁺-моноциты играют центральную роль в развитии нейровоспаления при ВИЧ-инфекции [42–44] и их количество значительно увеличивается в периферической крови больных [45]. В ряде исследований выявлено, что моноциты CD14⁺/CD16⁺ облегчают проникновение ВИЧ в ЦНС, способствуя развитию процессов нейровоспаления [42], приводящего к ассоциированным с ВИЧ нейрокогнитивным расстройствам [8]. Показано, что у большинства больных ВИЧ выявляется в ЦНС уже через 8 дней после предполагаемого заражения [42]. Инфицированные моноциты/макрофаги в мозге секретируют провоспалительные цитокины, в частности TNF- α [44], которые в свою очередь стимулируют повышенную экспрессию хемокинов [8], в том числе хемокина CXCL12 [45], рекрутирующих другие моноциты и Т-клетки в ЦНС, способствуя созданию новых очагов воспаления. Моноциты/макрофаги высвобождают вирусные белки, которые заражают и активируют еще не зараженные макрофаги, а также резидентные клетки ЦНС, включая микроглию и астроциты, и могут вызывать повреждение нейронов и их апоптоз, тем самым усугубляя нейровоспаление [49]. Предполагается, что провоспалительный цитокин TNF- α может быть токсичным для нейронов и также вызывать их повреждение [48].

Как следствие, это приводит к развитию когнитивного дефицита более чем у 50% ВИЧ-инфицированных людей [45]. Действительно инфицированные макрофаги на ранней стадии развития ВИЧ в головном мозге и других тканях способствуют развитию тканеспецифических заболеваний, таких как энцефалит и деменция в головном мозге и пневмония в легких [48]. Вместе с тем, в отличие от широко описанного вклада Т-клеток в инфекцию и прогрессирование заболевания, механизмы, с помощью которых ВИЧ-инфицированные и неинфицированные моноциты пересекают ГЭБ и попадают в ЦНС, до конца не изучены.

Моноциты и макрофаги, однажды инфицированные, обладают характеристиками потенциально стабильных вирусных резервуаров в мозге, что в результате делает ВИЧ пожизненной инфекцией у инфицированных пациентов [49]. Действительно, применение ВИЧ-инфицированным больным традиционной антиретровирусной терапии, которая, несмотря на то что значительно улучшала их жизнь, не предотвращала попадание в ЦНС моноцитов CD14⁺/CD16⁺ и не уменьшала распространенность когнитивного дефицита,

который оставался неизменным более чем у 50% инфицированных лиц [45].

В поисках новых терапевтических подходов в лечении нейровоспаления и связанных с ВИЧ нейрокогнитивных расстройств M. Veenstra и D.W. Williams [45] показали, что с помощью ингибирования, экспрессируемого на моноцитах CD14⁺/CD16⁺ рецептора CXCR7 для хемокина CXCL12 его антагонистом молекулой CXC771, можно снизить опосредованный этим хемокином хемотаксис CD14⁺/CD16⁺-моноцитов в ЦНС. Авторы предположили, что рецептор CXCR7 может быть терапевтической мишенью для провоспалительных моноцитов CD14⁺/CD16⁺ и что CXC771 может уменьшить опосредованное CD14⁺/CD16⁺-моноцитами воспаление и при других заболеваниях.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ МОНОЦИТОВ И ТРОМБОЦИТОВ

В настоящее время одним из современных представлений, лежащих в основе развития иммунного воспаления, является активация и направленная миграция моноцитов, которая регулируется также продуктами деградации фибрина и коллагена. В дальнейшем развивается воспаление, вызванное взаимодействием тромбоцитов и моноцитов с формированием моноцит-тромбоцитарных агрегатов (МТА) [50, 51]. Известно, что неповрежденный и здоровый эндотелий регулирует и тормозит активацию тромбоцитов [51], тогда как нарушение целостности эндотелия может играть прямую роль в активации тромбоцитов [52, 53]. В свою очередь, активированные тромбоциты могут инициировать воспаление в сосудистой стенке [54, 55].

Было показано, что у больных с острым коронарным синдромом активированные тромбоциты экспрессируют Р-селектин, который, связываясь с Р-селективным лигандом гликопротеина типа 1 (PSGL-1), способствует взаимодействию тромбоцитов с моноцитами [56]. Это приводит к формированию МТА, которые индуцируют активацию моноцитов и секрецию ими провоспалительных цитокинов, хемокинов и экспрессию молекул адгезии [57], что инициирует начало атеросклеротического поражения сосудов [55], облегчая инфильтрацию моноцитов в субинтимальное пространство [57].

Формирование МТА устанавливает связь между воспалением и тромбообразованием [56] и может играть ключевую роль на ранних стадиях патогенеза атеросклероза [50]. При прогрессировании заболевания, которое, по мнению ряда авторов, связано с острым и нестабильным состоянием атеросклеротического тромбообразования, наблюдается накопление МТА, которое является главным биомаркером риска сердечно-сосудистых заболеваний [58]. Сообщается, что у пациентов из группы высокого риска, перенесших кардиохирургические операции, выявлялась обратная связь между зависимой от состояния эндотелия коронарной вазомоторной функцией и количеством МТА.

Назначение пациентам с сердечно-сосудистой патологией антитромбоцитарных препаратов клопидогрела [59] или аспирина способствовало существенному улучшению функции эндотелия [60].

Исследования последних лет связаны с поиском новых лекарственных средств, препятствующих атеросклеротическому повреждению сосудов на ранних этапах развития этого процесса. Так, X. Fei и W. Yuan и соавт. [50] обнаружили, что папаин, один из ферментов цистеиновой протеазы, снижает адгезию тромбоцитов к эндотелиальным клеткам, препятствует образованию МТА и последующей активации моноцитов, а также высвобождению провоспалительных цитокинов из активированных моноцитов. На основании полученных результатов авторы предположили, что папаин может быть использован в качестве потенциального лекарственного средства для вмешательства в воспалительный процесс, опосредованный образованием МТА и связанный с атеросклеротическим заболеванием. Следует отметить, что у больных шизофренией отмечается более высокий, по сравнению с населением в целом, уровень сердечно-сосудистых заболеваний, который связывают с повышенной активностью тромбоцитов [61]. В связи с этим представляется важным дальнейшее изучение клинических последствий участия моноцитарно-тромбоцитарного звена в развитии системного иммунного воспаления у пациентов с психическими расстройствами и поиски новых лекарственных препаратов с целью своевременного предотвращения осложнений у этих больных.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, в первой части обзора обобщены иммунологические и молекулярные механизмы активации провоспалительной субпопуляции моноцитов/макрофагов с фенотипом CD14⁺/CD16⁺, связанные с продукцией ими провоспалительных цитокинов, хемокинов и рецепторов к ним и опосредующие взаимодействие провоспалительных моноцитов с другими клетками — участниками системного иммунного воспаления. Проанализированы данные литературы, касающиеся изучения взаимодействия активированных CD14⁺/CD16⁺ клеток с поврежденными клетками эндотелия, которые свидетельствуют о центральной роли провоспалительных моноцитов/макрофагов в инициации системного воспаления в патогенезе атеросклеротического поражения сосудов, приводящего к развитию сосудистой патологии. Приведены доказательства важной роли моноцитарно-тромбоцитарных агрегатов, которые связывают иммунное воспаление и тромбообразование и являются, при их накоплении, главным биомаркером риска развития сердечно-сосудистых заболеваний, инсульта, онкологических и других системных заболеваний. Проведен анализ молекулярных механизмов активации и рекрутирования в ЦНС инфицированных вирусом иммунодефицита

человека провоспалительных моноцитов/макрофагов CD14⁺/CD16⁺, которые могут вызывать повреждение нейронов и их апоптоз и, как следствие, когнитивные нарушения у больных.

Представленный анализ данных литературы позволяет лучше понимать молекулярные механизмы межклеточных взаимодействий в процессе развития системного иммунного воспаления и, в частности, нейровоспаления в ЦНС, что дает возможность обозначить новые подходы в лечении когнитивных снижений у этих больных, основанные на специфической блокаде хемокиновых рецепторов на поверхности активированных моноцитов.

Исследования моноцитарного звена иммунитета у больных с психическими расстройствами будут освещены во второй части обзора.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Smith RS. A comprehensive macrophage-T-lymphocyte theory of schizophrenia. *Med. Hypotheses*. 1992;39(3):248–57. DOI: 10.1016/0306-9877(92)90117-u
- Nikkilä HV, Müller K, Ahokas A, Miettinen K, Rimón R, Andersson LC. Accumulation of macrophages in the CSF of schizophrenic patients during acute psychotic episodes. *Am. J. Psychiatry* 1999;156(11):1725–1729. <https://DOI:10.1176/ajp.156.11.1725>
- Theodoropoulou S, Spanakos G, Baxevas CN, Economou M, Gritzapis AD, Papamichail MP, Stefanis CN. Cytokine serum levels, autologous mixed lymphocyte reaction and surface marker analysis in never medicated and chronically medicated schizophrenic patients. *Schizophr. Res.* 2001;479(1):13–25. DOI: 10.1016/S0920-9964(00)00007-4
- Takahashi V, Yu Z, Sakai Mai, Tomita H. Linking Activation of Microglia and Peripheral Monocytic Cells to the Pathophysiology of Psychiatric Disorders. *Front. Cell. Neurosci.* 2016;10:144. <https://DOI:10.3389/fncel.2016.00144> eCollection 2016.
- Нозадзе ДН, Рвачева АВ, Казначеева ЕИ, Сергиенко ИВ. Моноциты в развитии и дестабилизации атеросклеротической бляшки. *Атеросклероз и дислипидемии*. 2012;3(8):25–36 <https://cyberleninka.ru/article/n/monotsity-v-razvitii-i-destabilizatsii-ateroskleroticheskoy-blyashki/viewer>
Nozadze DN, Rvacheva AV, Kaznacheeva EI, Sergienko IV. Monocytes in the development and destabilization of atherosclerotic plaques. *Aterosklerosis and dislipidaemias*. 2012;3(8):25–36. (In Russ.). <https://cyberleninka.ru/article/n/monotsity-v-razvitii-i-destabilizatsii-ateroskleroticheskoy-blyashki/viewer>
- Auffray C, Sieweke MH, Geissmann F. Blood monocytes: development, heterogeneity, and relationship with dendritic cells. *Annu. Rev. Immunol.* 2009;27:669–692. <https://DOI:10.1146/annurev.immunol.021908.132557>
- Ярилин АА Иммунология. М.: «ГЭОТАР-Медиа». 2010:752. <http://www.geotar.ru/lots/Q0115299.html>
Yarilin AA. Immunology. Moscow: "GEOTAR-Media". 2010:752. (In Russ.). <http://www.geotar.ru/lots/Q0115299.html>
- Williams DW, Byrd D, Rubin LH, Anastos K, Morgello S., Berman JW. CCR2 on CD14(+)CD16(+) monocytes is a biomarker of HIV-associated neurocognitive disorders. *Neurol. Neuroimmunol. Neuroinflamm.* 2014;(1):36. <https://DOI:10.1212/NXI.0000000000000036>
- Merino A, Buendia P, Martín-Malo A, Aljama P, Ramirez R. Carracedo J. Senescent CD14+CD16+ Monocytes Exhibit Proinflammatory and Proatherosclerotic Activity. *J. Immunol.* 2011;186(3):1809–1815. <https://DOI.org/10.4049/jimmunol.1001866>
- Hansson GK, Edfeldt K. Toll to be paid at the gateway to the vessel wall. *Arterioscler. Thromb Vasc Biol.* 2005;(25):1085–87. <https://DOI.org/10.1161/01.ATV.0000168894.43759.47>
- Freudenberg MA, Tchaptchet S, Keck S, Fejer G, Huber M, Schütze N, Beutler B, Galanos C. Lipopolysaccharide sensing an important factor in the innate immune response to Gram-negative bacterial infections: benefits and hazards of LPS hypersensitivity. *J. Immunobiology.* 2008;213(3–4):193–203. <https://DOI:10.1016/j.imbio.2007.11.008>
- Randhawa AK, Hawn TR. Toll-like receptors: their roles in bacterial recognition and respiratory infections. *Expert Rev. Anti Infect. Ther.* 2008;6(4):479–495. <https://DOI.org/10.1586/14787210.6.4.479>
- Strauss-Ayali D, Conrad SM, Mosser DM. Monocyte subpopulations and their differentiation patterns during infection. *J. Leukoc. Biol.* 2007;82(2):244–252. <https://DOI:10.1189/jlb.0307191>
- Ziegler-Heitbrock L. The CD14+ CD16+ blood monocytes: their role in infection and inflammation. *J. Leukoc. Biol.* 2007;81(3):584–592. <https://DOI.org/10.1189/jlb.0806510>
- Wong KL, Yeap WH, Tai JJ, Ong SM, Dang TM, Wong SC. The three human monocyte subsets: implications for health and disease. *Immunol Res.* 2012;53(1–3):41–57. <https://DOI.org/10.1007/s12026-012-8297-3>
- Zhu H, Ding Y, Zhang Y, Ding X, Zhao J, Ouyang W, Gong J, Zou Y, Liu X, Wu W. CTRP3 induces an intermediate switch of CD14++CD16+ monocyte subset with anti-inflammatory phenotype. *Exp. Ther. Med.* 2020;199(3):2243–2251. <https://DOI:10.3892/etm.2020.8467> Epub 2020.01.23.
- Кжышковска ЮГ, Грачев АН. Маркеры моноцитов и макрофагов для диагностики иммунопатологий. *Патогенез*. 2012;10(1):14–19. http://www.niiopp.ru/netcat_files/205/123/h_f1ffe2ac574b399597d3d0a07c53b735
Krzyszowski YuG, Grachev AN. Markers of monocytes and macrophages for the diagnosis of Immune pathology. *Pathogenesis*. 2012;10(1):14–19. (In Russ.).

- http://www.niiopp.ru/netcat_files/205/123/h_f1ffe2ac574b399597d3d0a07c53b735
18. Матвеева ВГ, Головкин АС, Кудрявцев ИВ, Григорьев ЕВ, Чернова МН. Динамика CD14+ CD16+ субпопуляций моноцитов при неосложненном системном воспалительном ответе в периоперационном периоде коронарного шунтирования. *Медицинская иммунология*. 2012;14(4–5):391–398. <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-391-398>
 - Matveeva VG, Golovkin AS, Kudryavtsev IV, Grigoriev EV, Chernova MN. Dynamics of CD14+CD16+ monocyte subpopulations in complication-free systemic inflammatory response following coronary artery bypass graft surgery. *Medical Immunology*. 2012;14(4–5):391–398. (In Russ.). <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2012-4-5-391-398>
 19. Barisione, Garibaldi S, Ghigliotti, Fabbi P, Altieri P, Casale MC, Spallarossa P, Bertero G, Balbi M, Corsiglia L, Brunelli C. CD14CD16 monocyte subset levels in heart failure patients. *Dis. Markers*. 2010;28(2):115–124. <https://DOI:10.3233/DMA-2010-0691>
 20. Ancuta P, Liu KY, Misra V, Wacleche VS, Gosselin A, Zhou X, Gabuzda D. Transcriptional profiling reveals developmental relationship and distinct biological functions of CD16+ and CD16-monocyte subsets. *BMC Genomics*. 2009;10:403–446. <https://DOI:10.1186/1471-2164-10-403>
 21. Mosig S, Rennert K, Krause S, Kzhyshkowska J, Neunubel K, Heller R, Funke H. Different functions of monocyte subsets in familial hypercholesterolemia: potential function of CD14+ CD16+ monocytes in detoxification of oxidized LDL. *FASEB J*. 2009;23(3):866–74. <https://DOI:10.1096/fj.08-118240>
 22. Калашникова АА, Ворошилова ТМ, Чиненова ЛВ, Давыдова НИ, Калинина НМ. Субпопуляции моноцитов у здоровых лиц и у пациентов с сепсисом. *Медицинская иммунология*. 2018;20(6):815–824. <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>
 - Kalashnikova AA, Voroshilova TM, Chinenova LV, Davydova NI, Kalinina NM. Monocyte subsets in healthy adults and sepsis patients. *Medical Immunology*. 2018;20(6):815–824. (In Russ.). <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2018-6-815-824>
 23. Zhu M, Lei L, Zhu Z, Li Q, Guo D, Xu J, Chen J, Sha H, Zhang X, Yang X, Song B, Li B, Yan Y, Xiong Y. Excess TNF- α in the blood activates monocytes with the potential to directly form cholesteryl ester-laden cells. *Acta Biochim Biophys Sin* (Shanghai). 2015;47(11):899–907. <https://DOI:10.1093/abbs/gmv092>
 24. Karash AR, Gilchrist A. Therapeutic potential of CCR1 antagonists for multiple myeloma. *Future Med. Chem*. 2011;3(15):1889–1908. DOI:10.4155/fmc.11.144
 25. White GE, Iqbal AJ, Greaves DR. CC chemokine receptors and chronic inflammation — therapeutic opportunities and pharmacological challenges. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):47–89. DOI:10.1124/pr.111.005074
 26. França CN, Izar MCO, Hortêncio MNS, do Amaral JB, Ferreira CES, Tuleta ID, Fonseca FAH. Monocyte subtypes and the CCR2 chemokine receptor in cardiovascular disease. *Clinical Science. (Lond.)*. 2017;131(12):1215–1224. <https://DOI:10.1042/CS20170009>
 27. Никифоров НГ, Грачев АН, Собенин ИА, Орехов АН, Кжышковска ЮГ. Макрофаги и метаболизм липопротеидов в атеросклеротическом поражении. *www.medline.ru. Российский биомедицинский журнал*. eISSN: 1999-6314. 2012;13(3):900–922. <https://elibrary.ru/item.asp?id=21039683>
 - Nikiforov NG, Gratchev AN, Sobenin IA, Orekhov AN, Kzhyshkowska YG. Macrophages and lipoprotein metabolism in atherosclerotic lesion. *Medline.ru. Rossiyskiy biomeditsinskiy zhurnal*. Izdatel'stvo: 000 "Internet-Proyekt" eISSN: 1999-6314. 2012;13(3):900–922. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=21039683>
 28. Rana AK, Li Y, Dang Q, Yang F. Monocytes in rheumatoid arthritis: Circulating precursors of macrophages and osteoclasts and, their heterogeneity and plasticity role in RA pathogenesis. *INT Immunopharmacology*. 2018;65:348–359. <https://DOI.org/10.1016/j.intimp.2018.10.016>
 29. Weber C, Belge KU, von Hundelshausen P, Draude G, Steppich B, Mack M, Frankenberger M, Weber KS, Ziegler-Heitbrock HW. Differential chemokine receptor expression and function in human monocyte subpopulations. *J. Leukoc. Biol*. 2000;67(5):699–704. DOI:10.1002/jlb.67.5.699
 30. Лебедева АМ, Старикова ЭА, Бурова ЛА, Фрейдлин ИС. Изменения активности адгезии моноцитов к эндотелиальным клеткам под влиянием компонентов *Streptococcus pyogenes*. *Медицинская иммунология*. 2011;13(6):581–588. <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2011-6-581-588>
 - Lebedeva AM, Starikova EA, Burova LA, Freidlin IS. Changes in monocyte adhesion to endothelial cells under the influence of *Streptococcus pyogenes* components. *Med. Immunol*. 2011;13(6):581–588. (In Russ.). <https://DOI.org/10.15789/1563-0625-2011-6-581-588>
 31. Regal-McDonald K, Xu B, Barnes JW, Patel RP. High-mannose intercellular adhesion molecule-1 enhances CD16+ monocyte adhesion to the endothelium. *Am. J. Physiol. Heart Circ. Physiol*. 2019;317(5):1028–1038. <https://DOI:10.1152/ajpheart.00306.2019> Epub. 2019 Aug 9.
 32. Mestas J, Ley K. Monocyte-endothelial cell interactions in the development of atherosclerosis. *Trends Cardiovasc. Med*. 2008;18(6):228–232. <https://DOI:10.1016/j.tcm.2008.11.004>
 33. Deshmane SL, Kremlev S, Amini S, Sawaya BE. Monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1): an

- overview. *J. Interferon Cytokine Res.* 2009;29(6):313–326. <https://DOI:10.1089/jir.2008.0027>
34. Yamashita T, Kawashima S, Ozaki M, Namiki M, Inoue N, Hirata K, Yokoyama M. Propagermanium reduces atherosclerosis in apolipoprotein E knockout mice via inhibition of macrophage infiltration. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 2002;22:969–974. <https://DOI:10.1161/01.atv.0000019051.88366.9c>
 35. Linden MD, Furman MI, Frelinger AL 3rd, Fox ML, Barnard MR, Li Y, Przyklenk K, Michelson A.D. Indices of platelet activation and the stability of coronary artery disease. *Thromb Haemost.* 2007;5(4):761–765. <https://DOI:10.1111/j.1538-7836.2007.02462.x>
 36. Tallone T, Turconi G, Soldati G, Pedrazzini G, Moccetti T, Vassalli G. Heterogeneity of human monocytes: an optimized four-color flow cytometry protocol for analysis of monocyte subsets. *J. Cardiovasc. Transl. Res.* 2011;4(2):1–9. DOI: 10.1007/s12265-011-9256-4
 37. Hong S, Lee EE, Martin AS, Soontornniyomkij B, Soontornniyomkij V, Achim CL, Reuter C, Irwin MR, Eyler LT, Jeste DV. Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates. *Schizophr. Res.* 2017;181:63–69. <https://DOI:10.1016/j.schres.2016.09.019>
 38. Orhan F, Schwieler L, Fatouros-Bergman H, Malmqvist A, Cervenka S, Collste K, Flyckt L, Farde L, Sellgren CM, Piehl F. Karolinska Schizophrenia Project (KaSP) Consortium, Engberg G, Erhardt S. Increased number of monocytes and plasma levels of MCP-1 and YKL-40 in first-episode psychosis. *Acta. Psychiatr. Scand.* 2018;138(5):432–440. <https://DOI:10.1111/acps.12944>
 39. Lin Y, Peng Y, Zhu C, Su Y, Shi Y, Lin Z, Chen J, Cui D. Pretreatment Serum MCP-1 Level Predicts Response to Risperidone in Schizophrenia. *Shanghai Arch. Psychiatry.* 2017;29(5):287–294. <https://DOI:10.11919/j.issn.1002-0829.217093>
 40. Lee Wei-Ju, Liao Yi-Chu, Wang Yen-Feng, Lin I-Feng, Wang Shuu-Jiun, Fuh J.L. Plasma MCP-1 and Cognitive Decline in Patients with Alzheimer's Disease and Mild Cognitive Impairment: A Two-year Follow-up Study. *Sci. Rep.* 2018;8:1280. Published online 2018,19.01. DOI:10.1038/s41598-018-19807-y
 41. Bianconi V, Sahebkar A, Atkin SL, Pirro M. The regulation and importance of monocyte Chemoattractant protein-1. *Curr. Opin. Hematol.* 2018;25(1):44–51. <https://DOI:10.1097/MOH.0000000000000389>
 42. Valcour V, Chalermchai T, Sailasuta N, Marovich M, Lerdlum S, Suttichom D, Suwanwela NC, Jagodzinski L, Michael N, Spudich S, van Griensven F, de Souza M, Kim J, Ananworanich J; RV254/SEARCH 010 Study Group. Central nervous system viral invasion and inflammation during acute HIV infection. *J. Infect. Dis.* 2012;206(2):275–282. <https://DOI:10.1093/infdis/jis326>
 43. Williams DW, Calderon TM, Lopez L, Carvallo-Torres L, Gaskill PJ, Eugenin EA, Morgello S, Berman W. Mechanisms of HIV entry into the CNS: increased sensitivity of HIV infected CD14+CD16+ monocytes to CCL2 and key roles of CCR2, JAM-A, and ALCAM in diapedesis. *PLoS One.* 2013;8:e69270. <https://DOI:10.1371/journal.pone.0069270>
 44. Buscemi L, Ramonet D, Geiger JD. Human immunodeficiency virus type-1 protein Tat induces tumor necrosis factor-alpha-mediated neurotoxicity. *Neurobiol. Dis.* 2007;26:661–670. <https://DOI:10.1016/j.nbd.2007.03.004>
 45. Veenstra M, Williams DW, Calderon TM, Anastos K, Morgello S, Berman JW. FrontlineScience: CXCR7 mediates CD14+CD16+ monocyte transmigration across the blood brain barrier: a potential therapeutic target for NeuroAIDS. *J. Leukoc. Biol.* 2017;102(5):1173–1185. DOI: 10.1189/jlb.3HI0517-167R
 46. Clay CC, Rodrigues DS, Ho YS, Fallert BA, Janatpour K, Reinhart TA, Esser U. Neuroinvasion of fluorescein-positive monocytes in acute simian immunodeficiency virus infection. *J. Virol.* 2007;81:12040–12048. <https://DOI:10.1128/JVI.00133-07>
 47. Eugenin EA, Osiecki K, Lopez L, Goldstein H, Calderon TM, Berman JW. CCL2/monocyte chemoattractant protein-1 mediates enhanced transmigration of human immunodeficiency virus (HIV)-infected leukocytes across the blood-brain barrier: a potential mechanism of HIV-CNS invasion and NeuroAIDS. *J. Neurosci.* 2006;26(4):1098–106. <https://DOI:10.1523/JNEUROSCI.3863-05.2006>
 48. Avalos CR, Price SL, Forsyth ER, Pin JN, Shirk EN, Bullock BT, Queen SE, Li M, Gellerup D, O'Connor SL, Zink MC, Mankowski JL, Gama L, Clements JE. Quantitation of productively infected monocytes and macrophages of simian immunodeficiency virus-infected macaques. *J. Virol.* 2016;90:5643–5656. <https://DOI:10.1128/JVI.00290-16>
 49. Ellery PJ, Tippet E, Chiu YL, Paukovics G, Cameron PU, Solomon A, Lewin SR, Gorro R, Jaworowski A, Greene WC, Sonza S, Crowe SM. The CD16+ monocyte subset is more permissive to infection and preferentially harbors HIV-1 in vivo. *J. Immunol.* 2007;178:6581–6589. <https://DOI:10.4049/jimmunol.178.10.6581>
 50. Fei X, Yuan W, Zhao Y, Wang H, Bai S, Huang Q. Papain Ameliorates the MPAs Formation Mediated Activation of Monocytes by Inhibiting Cox-2 Expression via Regulating the MAPKs and PI3K/Akt Signal Pathway. *Biomed. Res. Int.* 2018;2018:3632084. DOI: 10.1155/2018/3632084 eCollection 2018.
 51. Davi G, Patrono C. Platelet activation and atherothrombosis. *N. Engl. J. Med.* 2007;357:2482–2494. <https://DOI:10.1056/NEJMr071014>
 52. Пантелеев МА, Васильев СА, Синауридзе ЕИ, Воробьев АИ, Атауллаханов ФИ. Практическая коагулология (под ред. Воробьева АИ). М.: Практическая медицина. 2010:192. <https://elibrary.ru/item.asp?id=19504191>

- Panteleyev MA, Vasil'yev SA, Sinauridze YeI, Vorob'yev AI, Ataullakhanov FI. Practical coagulology (Pod red. Vorob'yeva AI) M.: Prakticheskaya meditsina. 2010:192. (In Russ.). <https://elibrary.ru/item.asp?id=19504191>.
53. Davi G, Guagnano MT, Ciabattoni G, Basili S, Falco A, Marinopicolli M, Nutini M, Sensi S, Patrono C. Platelet activation in obese women: role of inflammation and oxidant stress. *JAMA*. 2002;288(16):2008–2014. <https://DOI:10.1001/jama.288.16.2008>
 54. Japp AG, Chelliah R, Tattersall L, Lang NN, Meng X, Weisel K, Katz A, Burt D, Fox KA, Feuerstein GZ, Connolly TM, Newby DE. Effect of PSI-697, a novel P-selectin inhibitor, on platelet-monocyte aggregate formation in humans. *J. Am. Heart Assoc*. 2013;2(1):e006007.11. <https://DOI:10.1161/JAHA.112.006007>
 55. Sarma J, Laan CA, Alam S, Jha A, Fox AKA, Dransfield I. Increased platelet binding to circulating monocytes in acute coronary syndromes. *Circulation*. 2002;105(18):2166–2171. <https://DOI:10.1161/01.cir.0000015700.27754.6f>
 56. Dixon DA, Tolley ND, Bemis-Standoli K, Martinez ML, Weyrich AS, Morrow JD, Prescott SM, Zimmerman GA. Expression of COX-2 in platelet-monocyte interactions occurs via combinatorial regulation involving adhesion and cytokine signaling, *J. Clin. Invest*. 2006;116(10):2727–2738. <https://DOI:10.1172/JCI27209>
 57. FcFadyen JD, Kaplan ZS. Platelets are not just for clots. *Transfus. Med. Rev*. 2015;29:110–119 <https://DOI:10.1016/j.tmr.2014.11.006>
 58. Hui H, Fuller K, Erber WN, Linden MD, Measurement of monocyte-platelet aggregates by Imaging flow cytometry. *Cytometr. Part A*. 2015;87(3):273–278. DOI: 10.1002/cyto.a.22587
 59. Patti G, Grieco D, Dicuonzo G, Pasceri V, Nusca A, Di Sciascio G. High versus standard clopidogrel maintenance dose after percutaneous coronary intervention and effects on platelet inhibition, endothelial function, and inflammation: Results of the ARMYDA-150 mg (antiplatelet therapy for reduction of myocardial damage during angioplasty) randomized study. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2011;57(7):771–778. <https://DOI:10.1016/j.jacc.2010.09.050>
 60. Williams PC, Coffey MJ, Coles B, Sanchez S, Morrow JD, Cockcroft JR, Lewis MJ, O'Donnell VB. In vivo aspirin supplementation inhibits nitric oxide consumption by human platelets. *Blood*. 2005;106(8):2737–2743. <https://DOI:10.1182/blood-2005-02-0664>
 61. Camacho A, Dimsdale JE. Platelets and psychiatry: lessons learned from old and new studies. *Psychosom Med*. 2000;62(3):326–36.

Сведения об авторах

Васильева Елена Федоровна, кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-0218-833X
E-mail: el_vasilyeva@mail.ru

Брусов Олег Сергеевич, кандидат биологических наук, заведующий лабораторией биохимии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-1269-679X
E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Information about the authors

Elena F. Vasilyeva, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Senior Researcher, Laboratory of Biochemistry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-0218-833X
E-mail: el_vasilyeva@mail.ru

Oleg S. Brusov, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Head of Biochemistry Laboratory, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-1269-679X
E-mail: oleg.brusow@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Васильева Елена Федоровна/Elena F. Vasilyeva
E-mail: el_vasilyeva@mail.ru

Дата поступления 01.04.2020 Received 01.04.2020	Дата рецензии 24.05.2020 Revised 24.05.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-86-94>

УДК 616.891.7

Психопатии и психопатические реакции: концепция О. Бумке

Пятницкий Н.Ю.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

В статье анализируются изменения в концепции психопатий и психопатических реакций известного немецкого психиатра О. Бумке, который в первом издании своего учебника (1919) ориентировался на систематику психопатических личностей Е. Краепелина, при этом отнес истерическую личность также к психопатиям, и пытался выделить особый тип «аффектэпилептиков». Во втором издании учебника (1924) О. Бумке подвергает убедительной критике типологию шизоидов Е. Кретшмера и «прототипический» конституциональный подход к систематике психопатий, а в третьем издании (1929) уже во многом становится на сторону «конституционалистов» и предлагает собственную типологию шизоидных типов, среди которых особо выделяет фанатиков, недовольных, душевно холодных и «врагов общества» и некоторые оригинально описанные «тимопатические» типы: мягких эгоистов, мягких аутистов и тревожных. Другие типы психопатий: параноидные, возбудимые, дипсоманы, пориоманы, жаждущие признания, с точки зрения О. Бумке, возникают на неоднородной конституциональной почве. С третьего издания учебника он особо описывает истерическую установку, подчеркивая значение в формировании истерической личности средовых факторов, а два типа параноидального развития личности, кверуляторное и сенситивное, в понимании О. Бумке, соответствуют параноидальной установке. Особенностью концепции психопатий и психопатических реакций О. Бумке является ее акцент на преобладании в клинической реальности смешанных и переходных форм и частой невозможности их дифференциации.

Ключевые слова: психопатические личности; психогения; психопатическая установка и развитие; типология шизоидной личности; систематика психопатий; О. Бумке.

Для цитирования: Пятницкий Н.Ю. Психопатии и психопатические реакции: концепция О. Бумке. *Психиатрия*. 2020;18(3):86–94. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-86-94>

Конфликт интересов отсутствует

Psychopathies and Psychopathic Reactions: Concept of O. Bumke

Pyatnitskiy N.Yu.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

The changes in the concept of psychopathies and psychopathic reactions of the prominent German psychiatrist O. Bumke who in the first edition of his textbook (1919) was oriented on E. Kraepelin's systematics of psychopathic personalities but included hysteric personality in psychopathies and tried to delineate the special type of "affectepileptoids" are analyzed. In the second edition of the Textbook (1924) O. Bumke subjected E. Kretschmer's typology of schizoids and "prototypical" constitutional approach to psychopathies systematics to convincing criticism. In the third edition of the Textbook (1929) O. Bumke accepted partly "constitutional" approach and suggested his own typology of schizoid types among which he marked out fanatics, dissatisfied, emotionally cold and "enemies of the society", and some originally described "tymopathic" types: "gentle egoists", "gentle autists" and anxious. Other psychopathic types: paranoid, explosive, hysteric, dypso- and poriomans from O. Bumke's point of view appeared on heterogenous constitutional ground. From the third edition of the Textbook O. Bumke separately described hysterical "attitude" underlining the meaning of environmental factors in the formation of hysterical personality, and two types of paranoid personality development: litigious and sensitive in O. Bumke's comprehension were corresponding to paranoid "attitude". The peculiarity of O. Bumke's concept of psychopathies and psychopathic reactions was its accent on the prevalence of mixed and transitive forms in the clinical reality and corresponding impossibility for differentiation.

Keywords: psychopathic personalities; psychogeny; psychopathic attitude and development; typology of schizoid personality; psychopathies' systematics; O. Bumke.

For citation: Pyatnitskiy N.Yu. Psychopathies and Psychopathic Reactions: Concept of O. Bumke. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):86–94. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-86-94>

There is no conflict of interest

Е.К. Краснушкин [1], сопоставляя знаменитую монографию П.Б. Ганнушкина [2] «Клиника психопатий. Их статика, динамика, систематика» с трудами других современных П.Б. Ганнушкину психиатров, рассматривающих тему психопатий, справедливо заметил, что из всех известных работ по психопатиям лишь у О. Bumke [3] психопатические реакции и развития описываются совместно с психопатиями, и его глава в широко известном в то время учебнике психиатрии так и называется: «Психопатические предрасположения, реакции, установки и развития». Действительно, как у Е. Kraepelin [4] «психогенные заболевания» и «психопатические личности», так и у Е. Bleuler [5] и М. Reichardt [6] «психопатические реакции» и «психопатии» представлены в отдельных главах учебника, а у К. Schneider [7, 8] — даже в отдельных монографиях.

Однако какого-либо анализа концепции О. Bumke [3] Е.К. Краснушкин [1] не приводил. Обзор¹, затрагивающий концепцию психопатий О. Bumke, изложенную в его наиболее известном и объемном 2-м издании учебника психиатрии (1924) [10] недавно издавался в отечественном журнале «Психиатрия», но он не отражал важные изменения в самой концепции О. Bumke психопатий и психопатических реакций, особенно отчетливо выступившие во втором [10] и третьем [3] издании учебника и сохранявшиеся вплоть до 7-го издания 1948 г. [11].

В первом издании «Диагноза душевных болезней»² О. Bumke (1919) [12] истерия, как и в последнем прижизненном издании «Руководства» Е. Kraepelin [4], сохраняется в отдельной рубрике, там же подробно описываются и особенности истерического характера. Если у Е. Kraepelin [4] паранойя выделялась в отдельную рубрику, то О. Bumke [12] группирует в одну рубрику «паранойяльные заболевания» существенно более разнородные психические расстройства: паранойю, парафрению, параноидную форму Dementia praecox, тюремные психозы и бред преследования тугоухих (у Е. Kraepelin [4] уже отнесенные к рубрике «психогенные заболевания»), разнообразные параноические синдромы органического происхождения (старческие, алкогольные, кокаиновые психозы) и бредовые образования при маниакально-депрессивном психозе и эпилепсии. Крепелиновской рубрике «психопатические личности» у О. Bumke [12] соответствует раздел «Психопатические конституции, аномальные реакции и прирожденные состояния душевной слабости». По выражению О. Bumke [12], «пестрые клинические формы» этой рубрики объединяет единственное общее звено — душевная неполноценность пациента, проявляющаяся либо в интеллектуальной слабости, либо в расстройствах воли, либо в аномалиях чувств. Хотя О. Bumke не ссылается при этом непосредственно на концепцию «дегенерантов» V. Magnan [13, 14], в дальнейшем он упоминает его известный термин «высшие

дегенеранты» (dégénérés supérieurs). О. Bumke [12] подчеркивает, что в области психопатических конституций еще труднее отграничить определенные формы болезней, чем в области функциональных психозов. Описание психопатических конституций он начинает с истерии, хотя уже достаточно подробно описывал истерическое расстройство характера в отдельной от психопатических конституций рубрике «истерия» в виде набора свойств: «недостаточности» к требованиям реальной жизни, лабильности аффектов, преувеличенно развитой деятельности фантазии, фальшивости, эгоизма, повышенной внушаемости. Особенностью истерического характера является также то, что формирование его некоторых свойств зависит от внешних обстоятельств, в отличие от остальных конституциональных психопатий. Истерический характер основными чертами связан с нормальной душевной жизнью и текучими переходами в различных формах и степени «примешивается» к другим конституциональным расстройствам; согласно О. Bumke [12], pseudologia phantastica является только подформой истерии. Близким истерикам О. Bumke [12] полагает «неустойчивых», или «безудержных» (haltlose), Е. Kraepelin [4]. С точки зрения О. Bumke [12], социальные неудачи неустойчивых вызывают впечатление их слабоумия. Их основное свойство — «слабость воли», проявляющееся в недостаточной способности концентрации внимания на продолжительное время. Из-за такой особенности эти пациенты приобретают поверхностные знания, почему среди них и находится больше всего «непризнанных гениев». Неспособность к длительному напряжению, отторжение дисциплины ведет к потере рабочего места, и «неустойчивые», если не заканчивают жизнь суицидом, то приходят к жизни приживальщика у богатого родственника, рассуждающего за кружкой пива филистера, попрошайки, бродяги или даже вора. В них также обращает на себя внимание эгоизм и «малая сопротивляемость соблазну». Некоторые «неустойчивые» женщины становятся проститутками, мужчины — пьяницами. Эксплуатация со стороны определенного окружения ускоряет сползание на социальное дно. Следует отметить, что описание этой группы психопатий, представленное Е. Kraepelin [15] уже в 7-м издании учебника, выделяется большей тщательностью и подробностью. Истерический характер Е. Kraepelin [4] в 8-м издании учебника описывал в рамках «дегенеративной истерии» в рубрике, посвященной истерии. Но О. Bumke [12] вводит тип конституциональной психопатии по названию отсутствующий в рубрике «психопатические личности» Е. Kraepelin [4] — «аффектэпилегию». При этом так же, как и истерическое расстройство характера, более подробно он представляет его в главе, посвященной эпилепсии. Этим психопатам свойственно сочетание раздражительности, эндогенных дисфорий и безудержности. Группа «аффектэпилегии», согласно О. Bumke [12], близка к неустойчивым, но многие ее представители продолжительное время «держатся на высоте», пока у них не развивается приступ расстройства настроения, который заставляет их без увольнения покинуть рабочее место и отправить-

¹ Н.Ю. Пятницкий [9] (2017) «К проблеме соотношения характера симптомов и границ нозологических единиц в психиатрии: концепция О. Bumke».

² Лишь со второго издания «Диагноза душевных болезней» переименовывается О. Bumke в «Учебник».

ся странствовать в неопределенном направлении. Часто недовольная и напряженная «окраска» настроения сближает таких пациентов с эпилептическими расстройствами настроения. Помимо пориоманов, к этой же группе «аффектэпилепсии» О. Bumke [12] относит дипсоманов. Все же он сохраняет выделенную Е. Краепелин [4] группу «людей влечений», но, убрав из нее пориоманов, помещает в нее пироманов и клептоманов, рассматриваемых Е. Краепелин [4] не в рубрике психопатических личностей, а в «первичных (прирожденных) болезненных состояниях» в виде «импульсивного помешательства». Из уже описанных Е. Краепелин [4] подтипов в группе «людей влечений» у О. Bumke [12] остаются моты и растратчики. В группу «жаждущих ссор» [4] О. Bumke [12] включает и «возбудимых», для которых находит присущими, помимо мощной аффективной возбудимости, психогенные сумеречные состояния. Этически ущербная часть возбудимых лиц переходит, согласно О. Bumke [12], в следующую крепелиновскую группу, именуемую «враги общества». К группе «фершробен» О. Bumke [12] причисляет патологических изобретателей, фантастов, основателей религиозных сект и «избавителей мира», и его понимание фершробенов соответствует трактовке Е. Краепелин [4]. Часто в черты собственно чудачества примешиваются истерические и маниакальные характерологические включения. По отношению к заключительной группе конституциональных психопатий, «конституционально нервных» (у Е. Краепелин [4] относимым к «первичным болезненным состояниям», а не к психопатическим личностям), О. Bumke [12] употребляет понятие дисгармонического склада, которое, как он сам же отмечает, применимо ко всем психопатиям, и описывает у конституционально нервных — что гораздо ранее В. Morel [16] описывал у «нервных» или «невропатов» — с детства возникающие различные телесные и психические реакции: высокую температуру по незначительному поводу, рвоту, поносы, а также повышенную возбудимость, приступы гнева, жестокости, плача и проч. В подростковом возрасте часты ипохондрические и тревожные реакции, невроты органов. В периоде обучения «нервные» выделяются селективной одаренностью. После тридцати лет «нервные» явления обычно прекращаются.

Соответственно эмоциональным особенностям О. Bumke [12] выделяет несколько типов «конституционально нервных», Е. Краепелин [15] делал акцент на их типологии лишь в 7-м издании учебника. Так, О. Bumke [12] выделяет мягких и ворчливых психастеников; «чистых эстетов» (испытывающих отвращение к практической деятельности); возбужденные натуры (движимые внутренним беспокойством) с ускоренным темпом речи; раздражительных (от которых более всего страдают окружающие); и, наконец, склонных к развитию не вспышек гнева, а к длительному внутреннему напряжению по незначительным поводам, приводящему к тяжелым последствиям: самоубийству, поджогам и прочим криминальным поступкам. Самым частым симптомом конституциональной нервозности является страх, способный выражаться в фобиях

и ипохондрических опасениях, а слабость воли в тяжелых случаях доходит до абулии, хотя, согласно О. Bumke [12], у «нервных» порой наблюдается и «нервная полипрагмазия»: стремление делать несколько дел сразу. Болезненные реакции в первом издании «Диагноза душевных болезней» представляют только набросок. О. Bumke говорит о невозможности их четкого разграничения и просто перечисляет конституциональную лабильность настроения, психогенные реакции, патологические сверхценные идеи, тюремные психозы, бред кверулянтов, невроты несчастного случая, причем все эти реакции подразумевают определенное болезненное предрасположение. О. Bumke [12] подчеркивает и связь психастении с алкоголизмом, морфинизмом и другими болезненными пристрастиями и выделяет аномальное развитие характера проституток и преступников, при которых бывает невозможно отделить эндогенные и экзогенные причины. Более подробно в болезненных реакциях О. Bumke [12] рассматривает лишь неврастению истощения. В одной рубрике с психопатиями и болезненными реакциями у О. Bumke [12] оказывается и врожденная идиотия, что служит еще одним напоминанием о концепции дегенерации В. Morel [16] и V. Magnan [13, 14], в которой эмоционально-волевые особенности рассматривались вместе с интеллектуальными недостаточностями. Следует отметить, что в учебнике Е. Краепелин [17] до появления в нем специальной рубрики «психопатические личности» в 7-м издании такие личности «скрывались» в рубрике «состояния психической слабости» [18] (а в первом издании учебника О. Bumke [12] последний термин употреблялся вместе с психопатическими конституциями для определения единой рубрики).

В 1924 г. выходит второе издание учебника психиатрии О. Bumke [10]. К этому времени в мировой психиатрии распространяются идеи конституциональной типологии Е. Kretschmer [19]. О. Bumke во втором издании учебника выступает в числе противников конституциональной концепции Е. Kretschmer, к которым можно отнести К. Wilmanns [20], Н. Gruhle [21], К. Jaspers [22] и К. Schneider [23] (хотя последний одновременно испытывал и большое влияние идей Е. Kretschmer [19, 24]). О. Bumke [10] отрицает шизоидную психопатию как таковую и рассматривает большинство описанных Е. Kretschmer [19] вариантов шизоидного темперамента (холодных аристократов, деспотов, людей расчета, патетических идеалистов) как здоровых людей [9], причем проводит свою аргументацию очень убедительно. Ошибку Е. Kretschmer в описании нормальных темпераментов О. Bumke [10] видел в том, что Е. Kretschmer [19] исходил при этом из патологических видов эмоциональной жизни [9]. Следует напомнить, что шизофрению О. Bumke [10] понимал как экзогенно-органическое заболевание, в неоправданности такой позиции О. Bumke, в свою очередь, упрекал известный отечественный психиатр М.Я. Серейский [25].

Из названия главы, посвященной «психопатическим конституциям, реакциям и развитиям» О. Bumke [10]

убирает «прирожденные состояния душевной слабости» (под которыми понималась и врожденная общая интеллектуальная недостаточность), на этот раз следуя установке Е. Краепелин [4] ограничить понимание психопатических личностей эмоционально-волевыми особенностями. Функциональные психозы, психопатические конституции и реакции О. Вумке [10] объединяет понятием «эндогенные формы». В трактовке О. Вумке [10] эндогенные формы являются вариантами нормальной психической конституции, постепенными отклонениями от «среднего психического происхождения». Их невозможно резко отграничить от нормы, они смешиваются в симптомах. Мания, меланхолия, хроническая паранойя, истерическая и нервная конституция реже встречаются в чистой форме, чаще — в смешанной. Их выделение — определенная абстракция, «насилие над естественными отношениями». С точки зрения О. Вумке [10], так же нельзя отграничить эндогенные конституции и патологические реакции, а симптоматику преходящего «нервного истощения» (реактивную неврастению) — от симптоматики начинающегося неизлечимого нервного заболевания. Все же во втором издании учебника О. Вумке больше структурирует описание «психогенных реакций», среди которых выделяет: 1) неврозы войны, 2) неврозы несчастного случая, 3) ипохондрические формы и 4) приступы и психозы в виде реактивного ступора, сумеречного помрачения сознания, истерического делирия, ганзеровского синдрома, псевдодеменции [10].

Несколько иначе и многообразнее во втором издании представляются «абстрактные» группы психопатических конституций. Так, от «аффектэпилепсии» О. Вумке [10] отделяет «пориоманов», «возбудимые» выделяются отдельно из «жаждущих ссор» первого издания «Диагноза душевных болезней» [12], и добавляются «эмоционально-лабильные» (соответствующие описанию К. Wilmanns [26]), «душевно мягкие» (близкие «сенситивным» Е. Kretschmer [24]), «душевно холодные» (соответствующие описаниям К. Schneider [7, 23]), сексуально перверзные, импульсивные и фанатики. «Истерическая конституция», «неустойчивые», «фершробены» и «враги общества» сохраняются с первого издания в малоизмененном виде, но во втором издании исчезает выделяемая Е. Краепелин [4] группа «людей влечений». «Лгуны и мошенники» [4] также не рассматриваются О. Вумке [10] отдельной группой, видимо, он относит их к варианту истерической конституции *pseudologia phantastica*. «Жаждающие ссор» упоминаются О. Вумке [10] в связи с паранойальным развитием, в котором он выделяет два варианта: кверуляторное и сенситивное, сопоставимые с «паранойей борьбы» и «сенситивным бредом отношения» в описаниях Е. Kretschmer [24].

В 1929 г. выходит в свет третье издание учебника О. Вумке [3], значительно переработанное и сокращенное в объеме. Концептуальные изменения в области психопатических конституций и реакций, представленные в третьем издании, уже сохранялись О. Вумке

вплоть до 7-го переиздания учебника [11]³ включительно. Соответствующая глава называлась «Психопатические предрасположения (Anlagen), реакции, установки и развития» (вводится понятие «установки»). В третьем издании учебника О. Вумке исчезает звучавшая довольно убедительно в предыдущем издании критика конституциональной типологии Е. Kretschmer [9], в особенности различных форм шизоидного темперамента. О. Вумке [3] переходит на сторону «конституционистов». Он тоже начинает говорить о «психофизических» типах конституции: о пикнически-типопатическом [19] и об эпилептически-энехетическом [27], а также о связи астенических расстройств обмена веществ с астеническими «нервными» и большими шизофренией [19]. При этом О. Вумке [11] отмечает, что другие аномальные личности не образуют закрытого конституционального круга. Нет единых «нервных» конституций и истерических, есть только «нервная несостоятельность и истерическая установка по отношению к жизни», обе установки возникают на почве различных конституций. Так, с точки зрения О. Вумке [11], бред кверулянтов и «сенситивный бред отношения» [24] не предполагают определенного психопатического предрасположения. Асоциальные психопаты «неустойчивые», «сексуально перверзные», «возбудимые», «жаждущие ссор», «фершробены», «фанатики» не отграничиваются четко от вышеназванных форм и настолько пестры и многообразны, что подразделить их по отдельным конституциям не представляется возможным. Как и в предыдущих изданиях, О. Вумке [11] подчеркивает, что в области психопатий и психопатических реакций нет четких границ, везде присутствуют лишь переходы, промежуточные формы и смешанные состояния.

О. Вумке [11], как будто с его стороны и не было весьма убедительной критики понятия «шизоидного темперамента» Е. Kretschmer [19] во втором издании учебника, даже начинает описание отдельных типов психопатических предрасположений с шизоидов. При этом он приводит не типологию шизоидов Е. Kretschmer [19], а собственные наблюдения различных «чуждачеств» шизоидных личностей: психиатра, который беседовал со своими пациентами всегда на расстоянии полутора метров, профессора, который, узнав, что у его дочери диагностирован рак, выставил гроб под новогоднюю елку и т.п., относя к шизоидам, таким образом, «фершробенов». Первое впечатление от таких психопатов — что в их эмоциональной жизни «что-то происходит неправильно». О. Вумке [11] отмечает противоречивость шизоидов не только в области эмоций, но и в мышлении: склонность к мудрствованию; удивительное развитие логики, которая при этом в одном звене доводов может оказаться настолько заряженной личными эмоциональными переживаниями, что искривляется весь последующий ход мыслей;

³ Цитирование производится преимущественно по 7-му изданию [11] 1948 г.

наличие способности совмещать области знания, которые достаточно далеко расположены друг от друга. Как особые типы шизоидов О. Вумке [11] выделяет: 1) шизоидных фанатиков, 2) недовольных, 3) душевно холодных, 4) «врагов общества» (с тяжелой моральной недостаточностью), хотя признает, что «преступники» не являются единой психопатической группой (многое зависит как от наследственности, так и от воспитания, обстоятельств жизни, судьбы).

Противоположным шизоидному оказывается тимопатический круг («циклоиды» Е. Кречмер [19]). К этому кругу О. Вумке [11] относит гипертимов, дистимиков (подавленных), эмоционально лабильных (со склонностью к реактивным депрессиям), от последних идут переходы к нервным и конституционально шизоидным с «тимопатическими» включениями. К тимопатическому кругу О. Вумке [11] относит также «синтонных» Е. Блейлера [28], «мягких эгоистов» (сторонящихся печальных переживаний, избегающих брака, потому что брак будет для них «невыносимой нагрузкой»), «эмоционально мягких аутистов» (прячущих свою уязвимость за «железной маской»), «тревожных» (содержание тревоги которых может принимать и ипохондрический характер, или же страх таких психопатов отличается совершенно особой структурой). Психопаты с такими чертами личности, в представлении Вумке, могут воспитать своих детей полными трусами, из-за своего собственного страха запрещая обычные подростковые занятия спортом, устраивая грандиозные скандалы из-за опозданий с приходом домой.

Под влиянием К. Шнейдера [23] О. Вумке [11] отдельной группой выделяет ананкастов (склонных к навязчивым состояниям) и называет «нуждающимися в признании» те расстройства характера, которые ранее называл «истерическими».

Как О. Вумке [10] уже отмечал во втором издании учебника, некоторые варианты гипертимных психопатов без четкой границы переходят в кверулянтов, отличающихся не только повышенным чувством «Я» и активностью, но и чертой, не очень свойственной чистым гипертимам, — неуважением к чувствам других. Другой тип параноидной личности, по О. Вумке [11], ближе стоит к депрессивному темпераменту, в нем преобладают уязвимость и недостаток самоуверенности, это — «сенситивные» Е. Кречмер [24].

Группу «неустойчивых» (по Е. Краепелю [4]) О. Вумке [11] находит подобной «относительно слабоумным» Е. Блейлера [29], поскольку «неустойчивые» выглядят слабоумными по отношению к позиции, которую они занимают, и задачам, которые они перед собой ставят.

«Возбудимых» и «раздражительных» (по Е. Краепелю [4]) О. Вумке [11] объединяет, отмечая у них не только склонность к помрачению сознания, но и к обманам чувств и патологическому опьянению. Выделяемых ранее «пориоманов» и «дипсоманов» (главной чертой которых являются только периодические запои или странствия) О. Вумке [11] предполагает состоящими из различных психопатических групп (нервные, с при-

ступами дисфорий, или постоянно испытывающими внутреннее беспокойство).

О. Вумке [11] описывает и особую группу «несостоятельных» (Insuffiziente) психопатов. В его понимании, в истерических психопатах за болезненной потребностью в признании всегда присутствует болезненное чувство собственной «непригодности». Но обратное справедливо не для всех психопатов с чувством собственной несостоятельности, которое необязательно приводит к истерической установке. О. Вумке [11] находит, что группа «несостоятельных» психопатов не очень большая, но пестрая и охватывает тех людей, которые теоретически несут в себе большие надежды благодаря своей одаренности, а практически оказываются несостоятельны вследствие эмоциональной или волевой недостаточности. Эти люди довольствуются скромным местом в жизни, оставаясь с неприятным ощущением, что их «обошли» значительно менее умные. Среди «несостоятельных» есть и такие, интеллект которых «слишком острый», он «разлагает» то, чего касается, но не действует творчески. Такие люди все знают лучше, но ничего не могут сделать сами.

После описания «психопатических типов» О. Вумке [3, 11] переходит к «психопатическим состояниям, установкам и развитиям». К психопатическим он относит такие состояния, которые развиваются в существенной части без внешнего повода, зависят от обусловленных возрастом «колебаний» личности, хотя некоторые состояния вызывается внешними психическими или соматическими вредностями, а во многих случаях происходит такое смешение воздействий, что разделить приобретенное и наследованное, телесные и психические компоненты невозможно.

Как отмечает О. Вумке [11], из чисто практических соображений такие психопатические состояния называют «неврозами», выражая этим термином что «невротические» люди не являются «душевнобольными». В научном смысле такие границы провести невозможно. Первоначальный смысл слова «невроз» означал любое страдание нервной системы, а во времена О. Вумке приобрел значение расстройств, патологическая анатомия которых еще не открыта, но должна быть открыта. В таком понимании неврозы являются функциональными заболеваниями, в которых участвует психика, но эти заболевания не производят впечатления собственно душевных болезней.

«Нервозность» О. Вумке [3, 11] уже не рассматривает, как ранее, в качестве «психопатического типа», она переносится в своеобразный вариант невроза, в «психопатические состояния». Особо рассматривает О. Вумке [11] «ипохондрические картины», которые «нервные» чаще всего демонстрируют на амбулаторном врачебном приеме. По выражению автора, забота о собственном теле и страх перед болезнью и смертью и у некоторых здоровых находятся в состоянии постоянной «готовности». Среди всевозможных ипохондрических синдромов специальное внимание О. Вумке [11] уделяет сифилофобии, которая может развиваться как

у не страдающих сифилисом людей, так и у действительно больных сифилисом, поскольку среди них очень часто наблюдается преувеличенная ипохондрическая озабоченность.

При навязчивых состояниях, согласно O. Bumke [3, 11], также нельзя говорить о замкнутом, определенном круге конституций. Все же он отмечает большую частоту навязчивостей при атипично окрашенных депрессиях у ананкастов и «тимопатов». При навязчивостях, намеки на которые наблюдаются и у здоровых людей, речь идет о формальных расстройствах мышления: навязчивом стремлении думать о тех вещах, которые больной по логическим основаниям уже давно отклонил. O. Bumke [11] приводит при этом интересный пример пациента, который всю свою мебель отправил в хранилище, поскольку она напоминала ему об измене жене с секретаршей. Каждый раз, когда больной касался мебели, он должен был думать, что теперь умрет его жена. Из-за этого пациент жил среди голых стен, хотя фактически достаточно равнодушно относился к судьбе своей супруги. Многие навязчивости сопрягаются с суевериями. Навязчивое мышление сопровождается страхом, а именно страх делает невозможным отклонение навязчивых мыслей и является движущей силой навязчивых поступков. Хотя поведение пациентов с навязчивыми состояниями (текущими или в виде эндогенных периодических фаз, или сохраняющиеся в течение всей жизни) может отличаться своеобразной «расщепленностью», больные шизофренией с навязчивостями отличаются, по мнению O. Bumke [11], тем, что не критичны к своим навязчивым явлениям и дают своим навязчивым влечениям иное объяснение, нежели ананкасты.

Под «психогенными реакциями» O. Bumke [11] понимает симптомы, которые связаны с «ожиданием каким-то образом быть непременно больным», поэтому у O. Bumke [11] понятие «психогенного» выступает ближе к «истерическому». Автор термина «психогенный» R. Sommer [30] употреблял его синонимично, но E. Kraepelin [4] стал придавать термину «психогенный» более широкое значение. В происхождении психогенных реакций O. Bumke [11] придает большую роль «нормальному человеческому свойству внушаемости». К психогенным реакциям O. Bumke [11] относит многообразные расстройства чувствительности: так называемые Globus («комочек») hystericus и Clavus («гвоздь») hystericus, полагая, впрочем, последние неспецифическими для истерии, поскольку оба симптома часто встречаются у тревожных, возбужденных, нервных пациентов, а у истеричных могут и отсутствовать; манжетные, пятнообразные, а также по форме неотличимые от органических анестезии; ограничение полей зрения, неравномерные болевые рефлексy. Среди психогенных реакций он рассматривает параличи, встречающиеся как изолированно, так и в сочетании с контрактурами и болевыми расстройствами, при этом истерические парезы касаются не мышц, а движений, и локализованы преимущественно на левой стороне

тела. Наблюдается и «психогенный симптом Ромберга», при котором больные не качаются, а падают в ту сторону, с которой они рассчитывают на поддержку. Как и во втором издании учебника [10], к психогенным реакциям O. Bumke [3, 11] относит истерические припадки, истерический ступор, истерическое помрачение сознания, состояния спутанности, истерические делирии, ганзеровский синдром, псевдодеменцию (напоминающую в описании O. Bumke современную «тотальную диссоциативную амнезию» [31, 32]). Причем именно при псевдодеменции O. Bumke [11] находит границы между намеренным обманом и «психогенным» происхождением, особенно прозрачными, и в то же время отмечает, что картины псевдодеменции порой встречаются и при шизофрении, и после эпилептических припадков, и в течение органических процессов (опухолей головного мозга, прогрессивного паралича, черепно-мозговых травм). Позиция O. Bumke [11] в целом в отношении возможности дифференциации «психогенных» и преувеличенных и симулированных симптомов весьма скептическая, он полагает, что такая дифференциация «принципиально невозможна». Психологический механизм, который лежит в основе образования и тех, и других симптомов — один и тот же до первоначального звена: в первом случае — это более или менее неясное самовнушение, во втором — сознательное размышление. Даже доказанная симуляция не опровергает истерии. Согласно O. Bumke [11], «психогенным» расстройствам более подвержены юные, неразвитые, «малоцивилизованные» люди, а также женщины (эти категории людей легче оказываются под влиянием, у них не так развито самообладание). Проблема понимания O. Bumke [11] психогенных расстройств состоит в том, что он не ограничивает их возникновение реактивными механизмами, но отмечает, что они могут развиваться «по внутренним причинам» (у тимопатов и больных алкоголизмом, а также при различных функциональных и органических психических заболеваниях). Картина легких форм шизофрении может быть неотличима от чисто «психогенных» расстройств. К психогенным реакциям O. Bumke [3, 10, 11] относит военные неврозы и неврозы несчастного случая. При неврозах несчастного случая он подчеркивает не только неоднородность конституциональной почвы, но и психологических механизмов происхождения симптомов. Наиболее часто встречаемые типы почвы при неврозах несчастного случая: склонность к истерическим реакциям, ипохондрически-тревожное основное настроение, кверуляторный темперамент и конституциональная нервная истощаемость. При этом все эти типы нерезко отличаются друг от друга и смешиваются.

После описания психогенных реакций O. Bumke [11] отдельно рассматривает «истерическую установку» и «параноические развития». Особое выделение истерической «установки» появляется, только начиная с третьего издания руководства [3]. Свойство «жажды признания» O. Bumke [11] расценивает как само по себе

«нормальное»: «каждый хочет что-то значить для себя и для других». Особенностью истерической жажды признания является то, что за всеми преувеличенными претензиями к воображаемой жизни стоит несостоятельность по отношению к реальной жизни, неспособность глубоко чувствовать ее красоту и страдания, справиться с ее задачами и заявить о себе. О. Bumke [11] определяет истерического психопата как психопата, ощущающего свою «непригодность» и стремящегося найти замену своей неполноценности в «кажущейся жизни». Истерические психопаты принадлежат к различным конституциям, они отличаются не только по душевной структуре, но и по телосложению. По впечатлению О. Bumke [11], молодые истерики с пикническим габитусом и душевной теплотой, синтонностью, с циклотимной или сенситивной личностью прогностически более благоприятны, нежели более тяжелые с диспластическими, астеническими и душевно шизоидными типами конституции. С точки зрения О. Bumke [11], формированию истерического характера способствует неправильное воспитание («истерическая» мать, изнеживающая заботливо-тревожная обстановка), определенные события: разочарование в браке или работе, потеря единственного ребенка, страдание длительным телесным заболеванием (при эпилепсии и рассеянном склерозе истерические черты встречаются чаще, эгоизм, развивающийся у большинства хронически больных, также способствует формированию истерической личности). Одной из основных черт истерического характера является эгоизм. Конечно, как метко отмечает О. Bumke [3, 10, 11], «все люди являются эгоистами». Но они не являются абсолютными эгоистами и не всегда и следуют своим эгоистическим целям, используя другие средства. Они ставят более отдаленные цели и стремятся не столь к непосредственному, как к стойкому успеху. Истеричные хотят одного и всегда «наличными»: заставить других, по меньшей мере, обратить на себя внимание и получить признание. У некоторых истериков эгоизм выступает с жестокой беспощадностью: тот, кто не обращает на них и их интересы внимания, становится врагом. Так, любезность и внимание к окружающим, стремление делать подарки, принимать участие в чужих радостях и горестях может на проверку оказаться чистым эгоизмом: стремлением проникнуть в жизнь других людей, сделать их зависимыми и вынудить к благодарности и привязанности. Каждый аффект и каждое настроение истеричных может внезапно прекратиться, или превратиться в противоположное: преувеличенная любовь обращается в неоправданную ненависть, воодушевление в отвращение и пр. Истерики не обладают единой личностью, «сегодня они другие, чем вчера», из одной роли они переходят в другую. При этом роль, которую они играют, может требовать и преувеличенного «фанатизма правды». Но и эта «любовь к правде» является фальшивой, как и религиозный фанатизм, и социальная готовность помочь. Потребностью во внимании О. Bumke [11] объясняет «с трудом доступные нормальному по-

ниманию» суицидальные попытки и самоповреждения у истеричных. Суицидальные попытки большей частью несерьезные, рассчитанные на театральный эффект, а самоповреждения часто обусловлены и влечением сделать что-либо извращенное.

При параноидных развитиях О. Bumke [11], как и при истерической установке, не находит в основе единой психофизической конституции. Некоторые кверулянты относятся психически и телесно к пикнически-тимопатическому кругу, но другие отличаются атлетическим телосложением, в их семьях тимопатические и шизофренические психозы встречаются не чаще, чем в общей популяции. От кверулянтов существуют переходы к истерическим личностям, у которых сутяжничество придает жизни содержание и порой является формой выражения стремления к интригам, и к «фершробенизированной фанатиком», «улучшателям мира», смещая картину в шизоидную сторону. Еще более тесные связи существуют между сенситивными и истерической установкой, тимопатическим кругом форм и психастенической «неприспособленностью», дистимическими темпераментами. Бред кверулянтов и сенситивный бред отношения О. Bumke [11] рассматривает только как синдромы, развивающиеся на генетически неоднородной, но психологически родственной почве. По его мнению, у многих сенситивных личностей, страдающих не из-за отношений с другими людьми, а из-за внутренних трудностей, «мук совести», незначительный внешний повод может привести к тому, что из сверхценной идеи стремительно развивается бред. Так, О. Bumke [11] приводит пример пациента-мазохиста, который много лет жил в счастливом браке с понимающей женой. Будучи женщиной без садистических склонностей, супруга, чтобы доставить мужу удовлетворение, периодически крепко поколачивала его палкой. Когда однажды эта палка была неправильно спрятана, может быть, ее видел слуга, у супруга почти взрывным образом развивается бред: окружающие люди знают о его пороке и избегают его, демонстрируя свое неуважение. Такие больные не учитывают быстро проходящего интереса, равнодушия и эгоцентрической установки других людей, которые вряд ли так долго и много будут озабочены чужими проблемами. При том что прогноз сенситивному бреду отношения О. Bumke [11], как и Е. Kretschmer [24], дает благоприятный, он отмечает, что «параноидная установка» не только под внешним неблагоприятным воздействием, но и по внутренним причинам может периодически «усиливаться» несколько раз в жизни.

В заключение следует отметить, что О. Bumke в своей концепции психопатий подчеркивает, что отдельные их типы являются абстрактными схемами, а в реальности преобладают переходы и смешения. Критерий «тотальности» психопатических свойств он не упоминает, в отличие, например, от П.Б. Ганнушкина [2] и К. Birnbaum [33], и не находит важным возрастной критерий для диагноза. О. Bumke [3, 11] избегает четких определений некоторых понятий в по-

граничной психиатрии; так, параноические развития он эпизодически называет установками и описывает истерическую установку так, что ее можно понимать как развитие личности. И эта тенденция объясняется опять же его точкой зрения, что психопатии, психопатические реакции и развития в реальности предстают в смешанном виде, границы между ними прозрачны. Убедительная критика конституциональной типологии Е. Kretschmer во втором, самом объемном издании учебника психиатрии О. Bumke [9, 10] сменяется принятием конституциональных концепций для части психопатий в последующих изданиях учебника [3, 11]. Если первоначально в систематике психопатий О. Bumke [12] исходит из систематики Е. Kraepelin [4] с некоторыми поправками, то с третьего издания учебника О. Bumke [3], как и П.Б. Ганнушкин [2], испытывает влияние конституциональной типологии Е. Kretschmer [19], а также систематики психопатий К. Schneider [7, 23]. Но О. Bumke [3, 11], как и П.Б. Ганнушкин [2], не пользуется типологией шизоидов Е. Kretschmer, а представляет оригинальную собственную типологизацию шизоидов. Несколько иной, нежели у Е. Kretschmer [19], выглядит у О. Bumke [11] и типологизация тимопатов («циклоидов»). В результате, крепелиновские «фершробены» растворяются у О. Bumke в группе шизоидов, а как особые типы шизоидов О. Bumke [11] описывает «шизоидных фанатиков», «недовольных», «душевно холодных» и «врагов общества». К тимопатическому кругу, помимо гипертимных, дистимных, синтонных и эмоционально-лабильных, О. Bumke [11] относит и описывает типы «мягких эгоистов», «эмоционально мягких аутистов» и «тревожных». Как особый тип психопатии он выделяет «несостоятельных», однако, по мнению М. Reichardt [6], несостоятельность является общим признаком для психопатов. Из систематики О. Bumke [3, 11] исчезают «люди влечений» Е. Kraepelin [4], а дипсоманов и пориоманов он полагает состоящими из разных психопатических групп. Выделяется оригинальное, даже афористическое описание О. Bumke [3, 11] истерической установки.

Однако с учетом того, что конституциональная концепция Е. Kretschmer [19] в процессе дальнейшего развития психиатрического знания не подтвердилась, можно сказать, что критика О. Bumke «шизоидных» типов Е. Kretschmer во втором издании учебника [10] оказалась более прогрессивной, чем его принятие и развитие конституциональной типологии в последующих изданиях учебника [3, 11].

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Краснушкин ЕК. Проблема динамики и изменчивости психопатий (1940). В кн.: ЕК. Краснушкин. Избранные труды. Москва: Государственное издательство медицинской литературы (Медгиз), [State Publishing House of Medical Literature]. 1960:375–392. Krasnushkin EK. Problema dinamiki i izmenchivosti psihopatij [The problem of dynamics and changeableness of psychopathy] (1940). In: E.K. Krasnushkin. Izbrannye trudy [Selected works]. Moscow: Gosudarstvennoe izdatel'stvo medicinskoj literatury (Medgiz) [State Publishing House of Medical Literature]. 1960:375–392. (In Russ.).
2. Ганнушкин ПБ. Клиника психопатий, их статика, динамика, систематика. Москва: Север. 1933:142. Gannushkin PB. Klinika psihopatij, ih statika, dinamika, sistematika [The clinic of psychopathies. Their statics, dynamics, taxonomy] Moscow: Sever. 1933:142. (In Russ.).
3. Bumke O. Lehrbuch der Geisteskrankheiten. Dritte Auflage. München: Verlag von J. F. Bergmann. 1929:808.
4. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Achte, vollstaendig umgearbeitete Auflage. IV Band. Klinische Psychiatrie. III. Teil. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth. 1915:1397–2340.
5. Bleuler E. Lehrbuch der Psychiatrie. Dritte Auflage. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1920:539.
6. Reichardt M. Allgemeine und spezielle Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Dritte, neu bearbeitete Auflage. Jena: Verlag von Gustav Fischer. 1923:498.
7. Schneider Kurt. Die Psychopathischen Persoenlichkeiten. In: Handbuch der Psychiatrie (Herausgeb. von Gustav Aschaffenburg). Spezieller Teil. 7. Abteilung. 1. Teil. Leipzig und Wien: Franz Deuticke. 1923:96.
8. Schneider K. Die abnormen seelischen Reaktionen. Leipzig und Wien: Franz Deuticke. 1927:43.
9. Пятницкий НЮ. К проблеме соотношения характера симптомов и границ нозологических единиц в психиатрии: концепция О. Bumke. *Психиатрия*. 2017;76(4):123–128. Pyatnitskiy NYu. To the problem of relationships of symptoms character and the boundaries of nosological entities in psychiatry: concept of O. Bumke. *Psychiatry*. 2017;76(4):123–128. (In Russ.).
10. Bumke O. Lehrbuch der Geisteskrankheiten. Zweite, umgearbeitete Auflage der Diagnose der Geisteskrankheiten. Muenchen: Verlag von J.F. Bergmann. 1924:1176.
11. Bumke O. Lehrbuch der Geisteskrankheiten. Siebente Auflage. Muenchen: JF. Bergmann, Berlin – Goettingen – Heidelberg: Springer Verlag. 1948:613.
12. Bumke O. Die Diagnose der Geisteskrankheiten. Wiesbaden: Verlag von JF. Bergmann. 1919:657.
13. Magnan V. Hereditaires Degeneres. Dans: V. Magnan. Recherches sur les Centres Nerveux. Alcoolisme, folie des hereditaires degeneres, paralysie generale, medicine legale. Deuxieme Serie. Paris: G.Masson, Editeur. 1893:135–149.
14. Magnan V, Legrain P. Les dégénérés (etat mental et syndromes episodiques). Paris: Rueff et Cie Editeurs. 1895:275.
15. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. 7 Auflage. Zweiter Band: Klinische

- Psychiatrie. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth. 1904:892.
16. Morel BA. Traité des maladies mentales. Paris: Librairie Victor Masson. 1860:866.
 17. Kraepelin E. Compendium der Psychiatrie. Zum Gebrauche fuer Studierende und Aerzte. Leipzig: Verlag von Ambr. Abel. 1883:384.
 18. Пятницкий НЮ. Е. Краепелин и учение о конституциональной предрасположенности к психическим расстройствам (от 1-го до 7-го издания «Психиатрии»). *Психическое здоровье*. 2012;(8):83–92. Pyatnitskiy NYu. E. Kraepelin and the doctrine of constitutional predisposition to mental disorders (from the first to the seventh edition of "Psychiatry"). *Psichicheskoe Zdorov'e [The Russian Mental Health]*. 2012;8(75):83–92. (In Russ.).
 19. Kretschmer E. Koerperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten. Berlin: Springer. 1921:192.
 20. Wilmanns K. Die Schizophrenie. *Zeitschrift fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1922;(Band 78, zweites und drittes Heft):325–372.
 21. Gruhle HW. Psychiatrie fuer Aerzte. Zweite, vermehrte und verbesserte Auflage mit 23 Textabbildungen. Berlin, Verlag von Julius Springer. 1922:304.
 22. Jaspers K. Allgemeine Psychopathologie. Vierte, voellig neu bearbeitete Auflage. Berlin und Heidelberg: Springer Verlag. 1946:748.
 23. Schneider Kurt. Die psychopatische Persoenlichkeit. Zweite, wesentlich veraenderte Auflage. Leipzig und Wien: Franz Deuticke. 1928:87.
 24. Kretschmer E. Der sensitive Beziehungswann. Ein Beitrag zur Paranoiafrage und zur psychiatrischen Charakterlehre. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1918:166.
 25. Serejski M. Zur Fragestellung ueber Umfang und Klassifikation der schizophrenen Reaktionen. *Zeitschrift fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1935;(Band 152, Heft 3):310–323.
 26. Wilmanns K. Die Psychopathien. In: Handbuch der Neurologie (Herausgegeben von M. Lewandowsky). Fuenfter Band. Spezielle Neurologie IV. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1914:513–580.
 27. Mauz F. Zur Frage des epileptischen Charakters. *Zentralblatt fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1927;(Bd. 45):833–835.
 28. Bleuler E. Die Probleme der Schizoidie und der Syntonie. *Zeitschrift fuer die gesamte Neurologie und Psychiatrie*. 1922;(Bd.78.Zweites und drittes Heft):373–399.
 29. Bleuler E. Lehrbuch der Psychiatrie. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1916:518.
 30. Sommer R. Diagnostik der Geisteskrankheiten fuer praktische Aerzte und Studirende. Mit 24 Illustrationen. Wien und Leipzig: Urban & Schwarzenberg. 1894:302.
 31. Коберская НН, Пятницкий НЮ, Менделевич СВ, Дамулин ИВ. Случай диссоциативной амнезии у пациента молодого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2007;107(12):82–86. Koberskaya NN, Pyatnitskiy NYu, Mendelevich SV, Damulin IV. A case of dissociative amnesia in young patients. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova [S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry]*. 2007;107(12):82–86. (In Russ.).
 32. Jahno NN, Pyatnitskiy NYu., Koberskaya NN. Dissociative fugue: problems of diagnosis. A case study. *European Neuropsychopharmacology*. 9th Regional Meeting of the European College of Neuropsychopharmacology. 2007;17(Suppl.3):159–160. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0924-977X\(07\)70148-7](https://doi.org/10.1016/S0924-977X(07)70148-7)
 33. Birnbaum K. Kriminalpsychopathologie. Systematische Darstellung. Berlin: Verlag von Julius Springer. 1921:214.

Сведения об авторе

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-2413-8544
E-mail: piatnits09@mail.ru

Information about authors

Nikolay Yu. Piatnitskiy, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-2413-8544
E-mail: piatnits09@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Пятницкий Николай Юрьевич/Nikolay Yu. Piatnitskiy
E-mail: piatnits09@mail.ru

Дата поступления 10.04.2020
Received 10.04.2020

Дата рецензии 02.05.2020
Revised 02.05.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-95-107>

УДК 616.89; 616.895.4; 616.892.3; 616.89-00

Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста

Сафарова Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

95

Научные обзоры

Резюме

Цель: представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, освещающих вопросы терапии депрессий позднего возраста. **Материалы и метод:** с помощью ключевых слов «депрессивные расстройства», «поздний возраст» «психофармакотерапия» проводился поиск научных статей в базах данных MedLine, PubMed за период 2000–2020 гг. **Обсуждение и выводы:** вариабельность многочисленных факторов старения у депрессивных больных позднего возраста приводит к значительной гетерогенности гериатрических депрессий и трудностям подбора терапии. В современной литературе, посвященной терапии депрессий позднего возраста, существуют довольно разнородные рекомендации по поводу выбора различных препаратов, рекомендуемых дозировок, длительности проведения терапии и времени замены препаратов в случае их неэффективности. Мировая тенденция перехода к персонифицированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа. Накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты у больных молодого и среднего возраста с использованием клинических, нейробиологических, нейрокогнитивных и генетических параметров. Поиск предикторов терапевтического ответа особенно важен в позднем возрасте, поскольку подбор адекватной антидепрессивной терапии связан не только с эффективностью, но и безопасностью лечения пожилых пациентов. На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа в этой группе пациентов остаются достаточно ограниченными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: депрессивное расстройство; поздний возраст; психофармакотерапия.

Для цитирования: Сафарова Т.П. Современные представления о терапии депрессивных расстройств позднего возраста. *Психиатрия*. 2020;18(3):95–107. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-95-107>

Конфликт интересов отсутствует

Late-Life Depression Treatment: the State of the Art

Safarova T.P.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Russia, Moscow

REVIEW

Summary

Purpose: to present an overview of domestic and foreign current research covering the treatment of late-life depression. **Materials and method:** the keywords "depressive disorder", "late age", "psychopharmacotherapy" were used to search for scientific articles in the databases MedLine, PubMed for the period 2000–2020. **Discussion and conclusions:** the variability of multiple aging factors in depressive patients of late age leads to significant heterogeneity of geriatric depressions and difficulties in selection of therapy. In the current literature on the treatment of late-life depression, there are quite heterogeneous recommendations on the choice of different drugs, recommended dosages, duration of therapy and time to replace drugs if they are ineffective. The global trend of transition to personalized therapy of mental diseases requires identification of predictors of therapeutic response in patients. Significant data has already been accumulated on potential predictors of therapeutic response to antidepressants in young and middle-aged patients using clinical, neurobiological, neurocognitive and genetic parameters. The search for predictors of therapeutic response is especially important in late life, since the selection of adequate antidepressant therapy is associated not only with the effectiveness, but also with the safety of treatment of elderly patients. To date our knowledge of the problem of predicting the therapeutic response in this group of patients remains very limited and requires further study

Keywords: depressive disorder; late age; psychopharmacotherapy.

For citation: Safarova T.P. Late-Life Depression Treatment: the State of the Art. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):95–107. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-95-107>

There is no conflict of interest

Высокая медико-социальная актуальность депрессивных нарушений в позднем возрасте определяется

их широкой распространенностью на фоне мировых демографических сдвигов и постарения населения.

Депрессии, наравне с деменциями, устойчиво лидируют среди эпидемиологических показателей психических расстройств в пожилом и старческом возрасте. Распространенность депрессивных расстройств в старших возрастных группах населения по различным эпидемиологическим данным составляет от 10 до 30% [1–6].

Депрессии в старости утяжеляют течение коморбидной соматической патологии, приводят к ухудшению качества жизни пожилых людей, развитию психической несостоятельности и социальной дезадаптации. Кроме того, депрессии ускоряют процессы старения, сопровождаются повышенным риском смертности и развития деменции [5, 7].

Процессы старения и сопутствующие факторы могут существенно влиять на возможности проведения психофармакотерапии. Возрастные изменения органов и систем оказывают влияние на фармакокинетику и фармакодинамику препаратов (ухудшение абсорбции, замедление метаболизма в печени, снижение экскреции, удлинение периода полувыведения с кумулятивным эффектом и т.п.). У больных, получающих одни и те же дозы психотропных препаратов, их концентрация в плазме крови может варьироваться в широких пределах. Эта вариабельность в большей степени выражена у людей пожилого возраста, что затрудняет разработку общих рекомендаций по оптимальным дозировкам исключительно на основе фармакокинетических принципов и, в свою очередь, определяет некоторые клинические эффекты, в частности побочные реакции и процессы интеракции препаратов. Вследствие этого трудно предсказать необходимую дозу в каждом конкретном случае. Нежелательные взаимодействия лекарственных средств, связанные с полифармакотерпией, повышают риск развития побочных эффектов и осложнений. Сочетание перечисленных факторов приводит к тому, что побочные действия препаратов в старости часто появляются раньше терапевтического ответа, а лекарственные осложнения возникают на низких дозах препарата и по своим последствиям носят опасный характер [5, 8–14].

Подбор терапии геронтопсихиатрическим больным сопровождается особыми трудностями также и в связи с высокой отягощенностью данной возрастной группы коморбидными соматическими и неврологическими расстройствами, что оказывает влияние на переносимость и безопасность терапии (возникновение побочных эффектов и осложнений). Ограниченные возможности использования психотропных средств у пожилых больных с депрессией из-за угрозы утяжеления соматической патологии или риска нежелательного взаимодействия с одновременно назначаемыми для лечения соматической патологии препаратами могут приводить к снижению их терапевтической эффективности. По эпидемиологическим данным не менее чем у 80% лиц, страдающих в пожилом возрасте психическими заболеваниями, диагностируется как минимум одно коморбидное хроническое заболевание, требующее специальной терапии [5, 13, 15]. Кроме того, сопут-

ствующая поликоморбидная соматическая патология может оказывать влияние и на тяжесть депрессии [16].

Еще одной важной причиной низкой эффективности и плохой переносимости антидепрессивной терапии в позднем возрасте является наличие у пожилых депрессивных больных органических церебральных изменений сосудистого и/или нейродегенеративного генеза, сопровождающих старение мозга. Особое значение среди них имеют подкорковые мелкоочаговые и диффузные изменения белого вещества мозга, уменьшение размеров гиппокампа, объема и толщины ростральной орбитофронтальной и префронтальной коры, базальных ганглиев. Нарушая лобно-подкорковые связи (феномен разобщения), они приводят к развитию фронтостриальной и лимбической дисфункции. Происхождение таких подкорковых изменений связывается как с ишемическими, так и нейродегенеративными процессами (демиелинизация и глиоз паренхимы мозга, снижение нейропластичности нейронов). Наличие подобных изменений может объяснять не только развитие самой депрессии в позднем возрасте («фронтостриальная дисфункция» за счет прерывания подкорково-фронтальных нейрональных связей), но и частоту возникновения когнитивных расстройств у таких больных [17–21].

Своевременная идентификация когнитивных расстройств при поздних депрессиях важна и для подбора соответствующей терапии, и для оценки последующего течения заболевания в целом. В большинстве случаев когнитивные расстройства у пожилых больных с депрессией обратимы и редуцируются при снижении интенсивности депрессивной симптоматики (исключением являются случаи депрессии, развившейся на фоне деменции). При отсутствии адекватной антидепрессивной терапии эти расстройства обнаруживают тенденцию к прогрессированию и даже развитию деменции. У депрессивных больных с когнитивными расстройствами, не достигающими уровня деменции, повышен риск развития лекарственных осложнений, такие больные отличаются замедленным развитием терапевтического ответа, тенденцией к развитию неполных последующих ремиссий и повышенным риском развития деменции [22–25].

Для лечения аффективных расстройств в позднем возрасте преимущественно используется психофармакотерапия. В комплексе с психофармакотерапией применяется психотерапия, а также нелекарственные методы биологической терапии, например электросудорожная терапия (ЭСТ).

Психофармакотерапевтические методы включают использование разных классов психотропных препаратов, таких как антидепрессанты, анксиолитики, гипнотики, нейролептики, стабилизаторы настроения, метаболические и нейропротективные препараты. Основными препаратами для медикаментозной терапии депрессивных расстройств являются антидепрессанты.

При выборе конкретного антидепрессанта для пожилого больного необходимо учитывать не толь-

ко особенности клинической картины депрессии, но и сопутствующие соматические и неврологические заболевания, тяжесть состояния больного, особенности психофармакологических эффектов препарата, профиль побочного действия, особенности лекарственного взаимодействия и предыдущие положительные и отрицательные реакции на подобные препараты [7, 26, 27].

В настоящее время, несмотря на большое количество антидепрессантов различных групп, эффективность антидепрессивной терапии в позднем возрасте до сих пор остается ниже, чем в молодом и среднем возрасте [7, 28]. Больные пожилого и старческого возраста отличаются более медленным развитием терапевтического ответа, большей частотой неполных выходов из депрессий и большей частотой рецидивирования по сравнению с больными молодого и среднего возраста [29–32].

В сравнительно-возрастном исследовании по изучению течения депрессии с 15-летним проспективным наблюдением у больных молодого, среднего и пожилого возраста были выявлены как сходства, так и различия. В исследовании авторы рассматривали первичный эпизод большой депрессии и время повторения депрессивных фаз в четырех разных возрастных группах: от 17 до 30 лет, от 31 до 50 лет, от 51 до 64 лет и от 65 до 79 лет. Результаты показали одинаковое время восстановления (выхода из депрессивной фазы) для всех возрастных групп, но время до первого рецидива депрессии было значительно короче в самой старшей возрастной группе. Кроме того, в этой группе отмечался более высокий уровень сопутствующих соматических заболеваний. Различий в уровне назначаемых доз препаратов между четырьмя группами выявлено не было. Авторы приходят к выводу, что у пожилых больных по сравнению с более молодыми пациентами с рекуррентным депрессивным расстройством (РДР) риск рецидива депрессии выше [33]. Большой риск рецидивирования и большее число сопутствующих соматических заболеваний у больных пожилого и старческого возраста с депрессией отмечают и другие исследователи, которые приходят к выводу о том, что соматическая коморбидность является фактором риска более низкого терапевтического ответа и плохой переносимости антидепрессантов [34–36].

Многие авторы отмечают, что фактором риска раннего рецидива депрессии и большей ее продолжительности являются неполные ремиссии с сохранением резидуальных депрессивных расстройств, в том числе и когнитивных нарушений [37–40]. Частота неблагоприятных исходов депрессий в виде неполных выходов или ее хронификации в позднем возрасте отмечается у 52,7–54,8% больных. Как рецидивирование, так и хронификация депрессии приводят к нарушению психосоциального функционирования больных и снижению качества их жизни. Основными целями лечения гериатрических депрессий считают достижение полной ремиссии, снижение риска суицидальных

поступков, оптимизацию функционирования больных и профилактику рецидивов [7, 41–43].

Для лечения депрессий используются все группы современных антидепрессантов, которые, за исключением агомелатина, разработаны в соответствии с моноаминовой теорией депрессии [44]. При выборе антидепрессанта для больных пожилого и старческого возраста в первую очередь необходимо учитывать профиль возможных побочных эффектов и риск лекарственного взаимодействия.

Препаратами выбора для лечения депрессий в позднем возрасте являются антидепрессанты новых поколений: селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС), селективные ингибиторы обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), норадренергические и специфические серотонинергические антидепрессанты (НаССА), специфические серотонинергические антидепрессанты (ССА), селективные ингибиторы обратного захвата преимущественно норадреналина (СИОЗН), обратимые ингибиторы моноаминоксидазы типа А (ОИМАО-А), мелатонинергические антидепрессанты. Эти препараты имеют более безопасный профиль побочных эффектов (отсутствие холинолитического действия, влияния на гистаминовые и мускариновые рецепторы и др.), меньший риск передозировки и использования в суицидальных целях. Трициклические антидепрессанты (ТЦА) используются значительно реже из-за более высокого риска развития нежелательных эффектов и токсического действия при передозировке, что ограничивает их применение.

В научной литературе последних лет доминируют представления об одинаковой терапевтической эффективности всех известных на сегодняшний день антидепрессантов. При выборе конкретного препарата предлагается руководствоваться в основном профилем его побочных эффектов. Ряд метаанализов доказал более высокую эффективность антидепрессивной терапии по сравнению с плацебо при лечении депрессий у больных позднего возраста. По данным обзора [45], обобщающего результаты 51 двойного слепого рандомизированного контролируемого исследования (РКИ) эффективности антидепрессантов у пожилых пациентов с острой депрессивной фазой, все классы антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и другие антидепрессанты) были более эффективными, чем плацебо, в достижении терапевтического ответа. Между классами антидепрессантов не было выявлено различий в показателях ремиссии или терапевтического ответа. ТЦА также были одинаково эффективны по сравнению с СИОЗС в достижении терапевтического ответа у пациентов с более тяжелой депрессией. Авторы приходят к выводу о том, что лечение антидепрессантами пожилых пациентов с депрессией является эффективным, однако различий в эффективности между различными классами антидепрессантов выявлено не было. Эти выводы подтверждаются и другими исследователями. Кокрейновский метаанализ общей эффективности антидепрессантов в пожилом возрасте по сравнению

с плацебо выявил большую эффективность антидепрессантов (ТЦА, СИОЗС и ИМАО) по сравнению с плацебо при лечении пожилых больных с депрессией. Для достижения оптимального терапевтического эффекта антидепрессивную терапию рекомендуется проводить не менее 6 недель [46].

В систематическом обзоре и метаанализе J.C. Nelson и соавт. [47] была предпринята оценка доказательств эффективности антидепрессантов второго поколения при тяжелой депрессии у больных позднего возраста. Авторы приходят к выводу, что у пожилых людей, страдающих депрессией, антидепрессанты более эффективны по сравнению с плацебо (средние суммарные показатели ответа на антидепрессант и плацебо составили 44,4 и 34,7% соответственно). В обзоре P.G. Mottram и соавт. [48] сравнивались эффективность, возникновение побочных эффектов и частота отмены различных классов антидепрессантов при лечении депрессии у пожилых больных. Был проведен анализ 32 исследований. В результате проведенного анализа авторы приходят к выводу, что ТЦА и СИОЗС одинаково эффективны. Однако, сравнивая эти две группы препаратов, авторы отмечают, что лечение ТЦА связано с более высокой частотой возникновения нежелательных явлений, что приводило к преждевременному прекращению терапии.

В работе Н.Н. Иванца и соавт. [49] поиск предикторов эффективности терапии поздних депрессий антидепрессантами различных классов выявил незначительное число факторов, отличавших группы больных, получавших ТЦА и СИОЗС. Терапия ТЦА была несколько эффективнее у больных до 60 лет с большей длительностью аффективного заболевания и началом болезни в более молодом возрасте. Применение ТЦА в виде монотерапии в отличие от СИОЗС и других антидепрессантов было менее эффективным, чем при использовании комплексной психофармакотерапии. Терапия СИОЗС оказалась эффективнее, чем ТЦА, у больных старше 60 лет с поздним началом и короткой продолжительностью заболевания. СИОЗС также оказались более эффективными при лечении психотических депрессий, у больных с органическим поражением ЦНС, а также при назначении антидепрессанта впервые в жизни.

И все же по поводу различий в эффективности разных классов антидепрессантов существуют противоречивые выводы. Например, в метаанализе Anderson и соавт., обобщающем материалы 102 исследований, была выявлена более высокая эффективность ТЦА по сравнению с СИОЗС при тяжелых депрессиях у больных в позднем возрасте [50]. В исследовании R. Calati и соавт. [51] был проанализирован ряд рандомизированных контролируемых исследований (РКИ), сфокусированных на оценке эффективности антидепрессантов всех классов у лиц пожилого возраста (60 лет и старше). Авторы обнаружили более низкую степень ответа на антидепрессанты всех классов у мужчин с большей средней продолжительностью текущего эпизода. Более высокая частота терапевтического ответа на анти-

депрессанты была обнаружена у депрессивных больных с более высокой исходной тяжестью депрессии и при первом эпизоде заболевания.

Другие авторы, напротив, приходят к выводу о том, что больные с большей тяжестью депрессии имеют худшие клинические исходы и прогноз, несмотря на большую интенсивность лечения [52].

По мнению ряда исследователей, распространенной проблемой при лечении поздней депрессии является резистентность к лечению [53, 54], которая обычно определяется как неадекватный ответ как минимум на два адекватных курса лечения антидепрессантами разных фармакологических групп с применением необходимого диапазона доз и продолжительности терапии [55]. По данным различных исследований, частота ответа на антидепрессивную терапию в популяции гериатрических больных варьирует от 25% до 60% [56, 57].

Испытание STAR*D показало, что у 60% пожилых пациентов с депрессией не отмечается достаточного терапевтического ответа на два курса адекватной терапии антидепрессантами (при оптимальной дозировке и продолжительности лечения), в то время как еще 30% не смогли ответить на четыре назначаемых курса антидепрессантов [58].

Важными факторами, влияющим на успешное проведение психофармакотерапии у больных пожилого и старческого возраста, являются уровень используемых доз препаратов и длительность терапии, т.е. достаточное количество препарата больной должен принимать в течение достаточного периода времени. Длительность терапии широко варьируется между лекарственными средствами и классами как по фармакодинамическим, так и по фармакокинетическим параметрам, а достаточное время для достижения терапевтического ответа у пожилых больных часто намного продолжительнее, чем у больных молодого и среднего возраста [7].

В некоторых исследованиях причиной отсутствия клинического ответа у пожилых больных считают недостаточный уровень используемых доз препаратов, что неправильно расценивается как резистентность к терапии. Рекомендацией для достижения терапевтического эффекта является применение более высоких доз, если препараты хорошо переносятся [26].

В ряде работ для достижения терапевтического ответа рекомендуется более длительное время проведения антидепрессивной терапии больным пожилого и старческого возраста. Так, в некоторых исследованиях [49, 59] проводился анализ возможностей и результатов применения методов повышения эффективности психофармакотерапии поздних депрессий в аспекте ее длительности. Было выявлено, что повышение доз антидепрессантов не влияло на результаты эффективности терапии поздних депрессий, а при проведении более длительной психофармакотерапии (12 недель) ее эффективность оказалась достоверно выше, чем при 8-недельной терапии.

Эти выводы согласуются и с результатами других исследований. В исследовании по изучению частоты

терапевтического ответа у пожилых пациентов с резистентностью к лечению (тех, у кого был хотя бы один курс адекватной антидепрессивной терапии) авторы отмечают, что группе, устойчивой к лечению, может потребоваться более длительный период терапии [60]. В частности, А.Д. Rush [61] рекомендует проводить антидепрессивную терапию не менее 6 недель. Если есть минимальное улучшение состояния больного, прием антидепрессанта либо следует продолжать в течение следующих 4 недель либо (при хорошей переносимости) его доза должна быть увеличена. По мнению автора, при использовании такой стратегии, большая часть пациентов будет давать положительный ответ на терапию.

В других исследованиях авторы, напротив, на основании анализа проведенных исследований полагают, что у пожилых больных лечение должно быть изменено, если через 3–4 недели была достигнута менее чем 30% редукция депрессивной симптоматики [62]. В одном из исследований по определению оптимальной продолжительности назначения антидепрессантов пожилым больным [63] была изучена вероятность ответа на лечение у 472 пожилых пациентов с тяжелой неспихотической депрессией, которые проходили лечение в течение 12 недель. Авторы приходят к выводу, что после 4 недель лечения можно достоверно выделить подгруппу пожилых больных с депрессией, которые с большей вероятностью выиграют от изменения терапии, чем от нескольких дополнительных недель лечения тем же препаратом.

Препаратами первой линии при лечении депрессий в пожилом и старческом возрасте в настоящее время считаются антидепрессанты современных поколений, среди которых наиболее часто назначаются препараты из группы СИОЗС (пароксетин, сертралин, флувоксамин, циталопрам, эсциталопрам) или СИОЗСН (венлафаксин, дулоксетин или милнаципран). Эти препараты обладают сравнимой с ТЦА антидепрессивной активностью и лучшей переносимостью (отсутствие холинолитического эффекта, влияния на гистаминовые и мускариновые рецепторы), но их действие развивается более медленно [64–66]. Хотя многие новые антидепрессанты более безопасны и не требуют длительной титрации дозы (по сравнению с ТЦА), у больных пожилого и старческого возраста необходимо соблюдать осторожность при назначении любого антидепрессанта. Рекомендуемые начальные и курсовые терапевтические дозы антидепрессантов в этой возрастной группе, особенно у больных с поликоморбидной соматической патологией, должны быть в два раза ниже, чем у больных молодого и среднего возраста [68, 69].

Другие стратегии, направленные на повышение эффективности антидепрессивной терапии состоят, во-первых, в применении комбинаций двух антидепрессантов и, во-вторых, в усилении действия антидепрессантов препаратами других классов (нейролептиков, тимостабилизаторов и др.).

При отсутствии терапевтического ответа на адекватный курс антидепрессивной монотерапии реко-

мендуется замена одного антидепрессанта на другой. Например, антидепрессанты из группы СИОЗС могут быть заменены на СИОЗСН, НаССА (миртазапин), ССА (тразодон), СИОЗН (миансерин) или на ИМАО-А (пирлиндол). Для СИОЗС доказана эффективность замены антидепрессантов и внутри группы [67–72].

Одним из новых препаратов, обладающих фармакодинамическим профилем, отличным от всех существующих на сегодняшний день антидепрессантов, является вортиоксетин. Препарат относится к так называемым мультимодальным антидепрессантам и модулирует нейротрансмиссию в нескольких нейромедиаторных системах, прежде всего в серотониновой, а также в норадреналиновой, дофаминовой, гистаминовой, ацетилхолиновой, ГАМКергической и глутаматергической. Он обладает прокогнитивным эффектом, что является особенно актуальным при лечении депрессий в позднем возрасте. По данным метаанализа 12 рандомизированных плацебо-контролируемых исследований эффективности и безопасности вортиоксетина по сравнению с плацебо у пациентов 55 лет и старше с тяжелой депрессией в рамках РДР была доказана хорошая переносимость и более высокая эффективность вортиоксетина по сравнению с плацебо [73].

В случае отсутствия терапевтического ответа после проведения по крайней мере двух полноценных курсов монотерапии некоторые авторы считают возможным использовать комбинированную терапию с одновременным назначением двух антидепрессантов или аугментации антидепрессивной терапии препаратами других классов [74, 75]. При сочетании двух антидепрессантов желателен их взаимодополняющий механизм действия с учетом возможных побочных эффектов (например, добавление к СИОЗС миртазапина) или комбинация СИОЗС с венлафаксином [76]. Однако важно помнить, что при назначении двух антидепрессантов увеличивается риск развития побочных эффектов и нежелательных лекарственных взаимодействий, что особенно опасно для больных позднего возраста.

Лечение сложных депрессий в пожилом и старческом возрасте часто требует проведения комплексной психофармакотерапии, возможность и допустимость которой подчеркивается в современных руководствах по геронтопсихофармакологии [68, 69].

В ряде работ по изучению психофармакотерапии поздних депрессий было отмечено усиление тимоаналептического эффекта антидепрессантов при сочетании с препаратами других групп, включая типичные и атипичные антипсихотики и нормотимики [77–82].

Наиболее эффективным методом потенцирования терапии тяжелых психотических и резистентных депрессий у пожилых больных многие авторы считают добавление к антидепрессантам атипичных антипсихотиков: оланзапина, кветиапина, рисперидона, арипипразола, zipрасидона [83–88]. Эти препараты усиливают серотонинергическое действие антидепрессантов посредством антагонизма к пресинаптичес-

ским 5-HT_{2A}-рецепторам и частичного агонизма к D₂/D₃-рецепторам.

Однако, использовать и атипичные антипсихотические препараты у пожилых больных следует с осторожностью и тщательным контролем состояния больных, чтобы свести к минимуму развитие побочных эффектов. По сравнению с типичными, атипичные антипсихотики реже ассоциируются с развитием экстрапиримидных побочных эффектов, но развитие лекарственно-индуцированного паркинсонизма возможно и при использовании этих препаратов [89, 90]. Кроме того, некоторые нейролептики второго поколения могут вызывать увеличение массы тела и метаболические нежелательные явления (НЯ), повышая риск развития метаболического синдрома, сахарного диабета 2-го типа и сердечно-сосудистых заболеваний в данной уязвимой популяции больных [91, 92].

В настоящее время антидепрессанты не рекомендуют использовать для лечения депрессий при биполярном аффективном расстройстве (БАР), предпочтительно применение нормотимических препаратов и антиконвульсантов, так как считается, что антидепрессанты (особенно ТЦА) создают риск перехода от депрессивного эпизода к маниакальному и увеличивают частоту рецидивирования. Однако, как показывает клиническая практика, включение антидепрессанта в комплексную психофармакотерапию необходимо для эффективного лечения биполярных депрессий позднего возраста, учитывая характерное сочетание значительной тяжести депрессии с атипичной психопатологической структурой синдрома [93–96].

При депрессиях в рамках БАР в целом рекомендуется ограничивать назначение антидепрессантов минимальными сроками и уже на первом этапе терапии применять их в сочетании с препаратами нормотимического действия, позволяющими предотвратить инверсию фазы. Следует также избегать повторного применения тех антидепрессантов, при применении которых в предшествующих депрессивных эпизодах возникала инверсия фазы [97].

В настоящее время стабилизаторы настроения (соли лития) и антиконвульсанты (вальпроевая кислота, карбамазепин, ламотриджин, топирамат) применяются как в виде монотерапии, так и в сочетании с антидепрессантами.

Лучший эффект терапии депрессий у больных БАР наблюдается при применении антидепрессантов в комплексе с нормотимическими препаратами (карбамазепин, вальпроаты), в отличие от сочетаний с типичными и атипичными антипсихотиками [49]. Как отмечают авторы, сочетание антидепрессантов с антиконвульсантами чаще других схем комплексной терапии применялось при лечении депрессивных фаз в рамках биполярного аффективного расстройства, средняя эффективность лечения которых превышала таковую при поздних депрессиях другой этиологии.

Применение солей лития повышает серотонинергическую нейротрансмиссию и оказывает влияние

на гипоталамо-гипофизарно-адренокортикальную систему, что приводит к увеличению продукции кортизола и адренокортикотропного гормона. Эффективность аугментации литием отмечена при применении широкого спектра антидепрессантов, включая ТЦА и СИОЗС. Однако длительное использование в старости солей лития может приводить к побочным эффектам. При их назначении необходим постоянный мониторинг уровня лития в сыворотке крови, показателей креатинина, электролитов. Установлено, что 10-летнее применение солей лития вызывает у 10–20% гериатрических больных морфологические изменения почек с явлениями почечной недостаточности, а также тремор, атаксию, гипотиреоз [98]. Тем не менее 25–50% снижение дозировок солей лития по сравнению со средним возрастом с рекомендуемым контролем за поддержанием его концентрации в сыворотке крови в пределах 0,4–0,7 ммоль/л позволяет достаточно эффективно и безопасно использовать соли лития в старости.

Антиконвульсанты признаются эффективными средствами терапии депрессий в рамках БАР, из них наиболее близкими по эффективности к солям лития являются вальпроаты (конвулекс, депакин). Вальпроаты, ингибируя ГАМК-трансферазу, повышают содержание ГАМК в ЦНС и снижают возбудимость моторных зон головного мозга [94]. Наиболее частыми побочными действиями вальпроатов в пожилом возрасте являются сонливость, тремор и нарушения походки, редко — тромбоцитопения, панкреатит, фатальная гепатотоксичность. В связи с этим вальпроаты не следует назначать больным с заболеваниями печени в анамнезе. В старости начальные дозы вальпроатов составляют 125–250 мг/сут с постепенным повышением их до максимальных в пределах 500–1000 мг/сут. Ламотриджин также признан эффективным в лечении и профилактике биполярных расстройств в старости, особенно при БАР типа II [99]. Ламотриджин снижает возбудимость нейронов за счет блокирования натриевых каналов клеточных мембран и ингибирования высвобождения глутамата. Он имеет мало побочных действий (кожная эритема) и хорошо переносится в позднем возрасте. Рекомендуемые дозы ламотриджина в старости составляют 100–200 мг/сут. Широко используемый ранее антиконвульсант карбамазепин, сходный с ламотриджином по механизму действия, в настоящее время не рекомендуется для лечения депрессий в позднем возрасте как стабилизатор настроения [98]. Индуцируя Р450 энзимы печени, карбамазепин значительно повышает риск лекарственного взаимодействия и снижает эффективность сопутствующей терапии, в том числе атипичных антипсихотиков и антидепрессантов.

В настоящее время поиск и разработка методов повышения эффективности терапии и уменьшения частоты и тяжести побочных эффектов у депрессивных больных пожилого и старческого возраста остается актуальным.

Одним из разработанных в отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ методов аугментации анти-

депрессивной терапии у больных позднего возраста является комбинация антидепрессантов с препаратами, повышающими толерантность головного мозга к неблагоприятным факторам. К таким средствам относятся нейротропные, антиоксиданты, вазоактивные средства и т.п. Эти средства препятствуют развитию дисфункции синаптических и нейрональных структур у пожилых пациентов с депрессией. Применение препаратов с нейротропными и нейротрофическими свойствами приводит к опосредованному устранению нейромедиаторного дефицита путем регуляции внутринейронального белкового синтеза с помощью нейротрофических факторов.

В отделе гериатрической психиатрии ФГБНУ НЦПЗ была проведена серия исследований, посвященных сравнительному изучению эффективности и безопасности антидепрессивной монотерапии с применением антидепрессантов новых поколений, имеющих разные механизмы действия (флувоксамин, венлафаксин или агомелатин) и комплексной терапии, проводившейся теми же антидепрессантами, но в сочетании с препаратами нейротропного или нейротрофического действия (церебролизин, актовегин, ацетил-L-карнитин (карнитин), цитиколлин, этилметилгидроксипиридина сукцинат). [100–105]. В цитируемых исследованиях показано, что включение нейротропных препаратов в схему антидепрессивной терапии у больных пожилого возраста позволяет добиться более быстрого и выраженного терапевтического ответа с лучшим качеством выхода из депрессии. Как отмечалось выше, замедленный терапевтический ответ и высокая частота неполных ремиссий являются важнейшими проблемами терапии депрессий в старости. Кроме того, применение комплексной терапии позволяет достигнуть более быстрого и выраженного улучшения когнитивного функционирования по сравнению с антидепрессивной монотерапией. Полученные результаты свидетельствуют о значимых преимуществах аугментированной антидепрессивной терапии (с включением в схему терапии нейротропных препаратов). Показано, что результаты такой терапии имеют особое практическое значение для сокращения сроков госпитализации, предотвращения раннего рецидивирования, улучшения качества жизни пожилых больных с депрессией.

К нелекарственным методам терапии поздних депрессий относится ЭСТ. Хотя ЭСТ считается одним из наиболее эффективных и безопасных методов терапии аффективных расстройств, перед проведением ЭСТ необходимо тщательное обследование больных. Противопоказаниями к проведению ЭСТ являются декомпенсированные сердечно-сосудистые заболевания, недавно перенесенный инсульт и инфаркт миокарда, тяжелая бронхолегочная патология, повышенное внутричерепное давление и др. ЭСТ является методом выбора при депрессиях с высоким суицидальным риском, с отказом пациента от еды, при тяжелых ажитированных, меланхолических, бредовых и резистентных депрессиях [106]. Кроме того, ЭСТ используется и при

депрессиях с лекарственной непереносимостью из-за сопутствующих соматоневрологических заболеваний или при наличии хронических лекарственных осложнений (например, поздних дискинезий). К наиболее частым побочным явлениям ЭСТ-терапии относятся антероградная и ретроградная амнезия, транзиторные нарушения когнитивных функций, эпизоды спутанности сознания. Для минимизации возможного кратковременного ухудшения когнитивной деятельности больным пожилого и старческого возраста целесообразно проведение нейрометаболической или нейротропной терапии.

Таким образом, в современной литературе, посвященной терапии депрессий позднего возраста, существуют довольно разнородные или даже противоречивые рекомендации по поводу выбора различных препаратов, рекомендуемых дозировок, длительности проведения терапии и времени замены препаратов в случае их неэффективности, а также в оценке эффективности различных классов антидепрессантов.

Поиск методов повышения эффективности терапии поздних депрессий, разработка индивидуального терапевтического подхода к каждому пациенту, выделение предикторов терапевтического ответа и подбор на этом основании индивидуальных терапевтических стратегий лечения в настоящее время являются весьма актуальными и требуют дальнейших исследований.

Мировая тенденция перехода к персонализированной терапии психических болезней требует идентификации у больных предикторов терапевтического ответа [107]. Уже накоплены значительные данные по потенциальным предикторам терапевтического ответа на антидепрессанты у больных молодого и среднего возраста с использованием клинических, нейробиологических, нейрокогнитивных и генетических параметров. К наиболее многообещающим из них в настоящее время относятся фармакогеномные различия и биологические маркеры воспаления [108, 109].

Поиск предикторов терапевтического ответа особенно важен в позднем возрасте, поскольку подбор адекватной антидепрессивной терапии связан не только с эффективностью, но и безопасностью лечения пожилых пациентов. На сегодняшний день наши знания в области разработки проблемы предикции терапевтического ответа в этой группе пациентов остаются весьма ограниченными и требуют дальнейшего изучения [110].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова СИ, Калын ЯБ. Социально-средовые факторы и состояние психического здоровья пожилого населения (клинико-эпидемиологическое исследование). *Вестник РАМН*. 2002;9:15–20.
Gavrilova SI, Kalyn JaB. Social'no-sredovye faktory i sostojanie psihicheskogo zdorov'ja pozhilogo nasele-nija (kliniko-jepidemiologicheskoe issledovanie). *Vestnik RAMN*. 2002;9:15–20.

2. Kessler R, Bromet, E. The Epidemiology of Depression Across Cultures. *Ann. Rev. Public. Health.* 2013;34(1):119–138. DOI.org/10.1146/annurev-publhealth-031912-114409
3. Hybels CF, Blazer DG. Epidemiology of late-life mental disorders. *Clinics in geriatric medicine.* 2003;19(4):96–663.
4. Kleisiaris C, Maniou M, Papathanasiou I., Sfiniadaki A, Collaku E, Koutsoumpa C, Sarafis P. The prevalence of depressive symptoms in an elderly population and their relation to life situations in home care. *Health Science Journal.* 2013;7(4):417–423.
5. Baldwin R, Wild R. Management of depression in later life. *Advances in Psychiatric Treatment.* 2004;10:131–139. DOI.org/10.1192/apt.10.2.1316
6. Kok RM, Reynolds CF 3rd. Management of depression in older adults: A review. *JAMA.* 2017;20:2114–2122. <https://DOI.org/10.1001/jama.2017.57062>
7. Alexopoulos GS. Mechanisms and treatment of late-life depression. *Translational Psychiatry.* 2019;9:188. <https://DOI.org/10.1038/s41398-019-0514-6>
8. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Access Advances in Psychiatric Treatment.* 2013;19:302–309. DOI:<https://DOI.org/10.1192/apt.bp.112.010835>
9. Lotrich FE, Pollock BG. Aging and clinical pharmacology: implications for antidepressants. *J. Clin. Pharmacol.* 2005;45(10):1106–1022. PubMed:16172176
10. Katona C, Livingston G. How well do antidepressants work in older people? A systematic review of Number Needed to Treat. *J. Affective Disorders.* 2002;69:47–52.
11. Meyers BS. Treatment and course of Geriatric Depression. *Am. J. Geriatric Psychiatry.* 2002;10:497–502.
12. Bondy B. Pathophysiology of depression. *Dialogues in clinical neuroscience.* 2002;4(1):7–20.
13. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. (Washington, DC London, England) 2007;17–55.
14. de Leon J, Susce MT, Pan RM et al. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *Clin. Psychiatry.* 2005;66:15–27.
15. Blazer DG. The association between successful treatment of depression and physical functioning in older people seeking primary care. *J. Am. Geriatrics Society.* 2005;53(3):4–543.
16. Kohn R, Epstein-Lubow G. Course and outcomes of depression in the elderly. *Curr. Psychiatry Rep.* 2006;8(1):34–40.
17. Alexopoulos GS. Frontostriatal and limbic dysfunction in late-life depression. *Am. J. Geriatric Psychiatry.* 2002;10(6):687–695. DOI.org/10.1176/appi.ajgp.10.6.687
18. Claire E. Sexton, Marisa Le Masurier, Charlotte L, Allan et al. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. *Br. J. Psychiatry.* 2012;201(1):46–51. DOI: 10.1192/bjp.111.105361
19. Heiden A, Kettenbach J, Fischer P et al. White matter hyperintensities and chronicity of depression. *J. Psychiatr. Res.* 2005;39(3):285–293.
20. Reppermund S, Zhuang L, Slavin M.J, Trollor JN, Brodaty H, Sachdev P. White matter integrity and late-life depression in community-dwelling individuals: diffusion tensor imaging study using tract-based spatial statistics. *Br. J. Psychiatry.* 2014;205(4):315–320. DOI.org/10.1192/bjp.bp.113.142109
21. Sexton CE, Le Masurier M, Allan CL, Jenkinson M, McDermott L, Kalu UG, Herrmann LL, Bradley KM, Mackay CE, Ebmeier KP. Magnetic resonance imaging in late-life depression: vascular and glucocorticoid cascade hypotheses. *Br. J. Psychiatry.* 2012;201(1):46–51. DOI.org/10.1192/bjp.bp.111.105361
22. Panza F, Frisardi V, Capurso C, D'Introno A, Colacicco A, Imbimbo B, Santamato A, Vendemiale G, Seripa D, Pilotto A, Capurso A, Solfrizzi V. Late-life depression, mild cognitive impairment, and dementia: possible continuum? *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2010;18(2):98–116. DOI.org /10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
23. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry.* 2005;162:1588–1601. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
24. Круглов ЛС, Мешандин ИА. Позднелюбоурастная депрессия у больных с церебрально-сосудистыми нарушениями; особенности клинической картины и терапевтической динамики. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2011;1:22–25.
Kruglov LS, Meshchanin IA. late-Age depression in patients with cerebral vascular disorders; features of the clinical picture and therapeutic dynamics. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology.* 2011;(1):22–25. (In Russ.).
25. Круглов ЛС, Мешандин ИА. Оптимизация терапии пожилых больных с коморбидностью депрессии и психоорганических нарушений сосудистого генеза. *Психиатрия и психофармакотерапия (Журнал имени П.Б. Ганнушкина).* 2012;14(2):50–55.
Kruglov LS, Meshchanin IA. Optimization of therapy of elderly patients with comorbidity of depression and psychoorganic disorders of vascular Genesis. *Psychiatry and Psychopharmacotherapy (P.B. Gannushkin Journal).* 2012;14(2):50–55. (In Russ.).
26. Baldwin RC, Chiu E, Graham N, Katona C. Guidelines on Depression in Older People: Practicing the Evidence. Taylor & Francis. 2002:120.
27. Костюкова ЕГ Мосолов СН. Дифференцированный подход к применению антидепрессантов. *Современная терапия психических расстройств.* 2013;3:2–10.
Kostyukova EG, Mosolov SN. Differentiated approach to the use of antidepressants *Contemporary therapy of mental disorders.* 2013;3:2–10. (In Russ.).

28. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N, Ameral VE, Nelson JC, Papakostas GI. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *Clin. Psychiatry*. 2011;72(12):1660–8. DOI: 10.4088/JCP.10r06531
29. Незнанов НГ, Захарченко ДВ, Залуцкая НМ. Клинико-динамическая характеристика рекуррентных депрессивных расстройств в позднем возрасте (к проблеме психосоматических соотношений). *Психические расстройства в общей медицине*. 2013;01:4–9. Neznanov NG, Zaharchenko DV, Zaluckaya NM. Clinical and dynamic characteristics of recurrent depressive disorders in late life (to the problem of psychosomatic relationships). *Psihicheskie rasstrojstva v obshchej medicine*. 2013;01:4–9. (In Russ).
30. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, Dew MA., Pollock BG., Miller MD, Stack JA, Mazumdar S, Reynolds CF. What is the optimal duration of a short-term antidepressant trial when treating geriatric depression? *J. Clin. Psychopharmacol*. 2006;26(2):113–20. [PubMed: 16633138].
31. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG, Mulsant BH, Frank E, Miller MD, Houck PR. Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med*. 2006;354(11):1130–1138.
32. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry*. 2005;162:1588–1601. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181b0fa13
33. Mueller TI, Kohn R, Leventhal N, Leon AC, Solomon D, Coryell W, Endicott J, Alexopoulos GS, Keller MB. The course of depression in elderly patients. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2004;12(1):22–9.
34. Azar AR, Chopra MP, Cho LY, Coakley E, Rudolph JL. Remission in major depression: results from a geriatric primary care population. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;26:48–55. DOI: 10.1002/gps.2485
35. Avari JN, Yuen GS, Mala BA, Mahgoub N, Kalayam B, Alexopoulos GS. Assessment and Management of Late-Life Depression. *Psychiatric Annals*. 2014;44(3):131–137. <https://doi.org/10.3928/00485713-20140306-04>
36. Mitchell AJ, Subramaniam H. Prognosis of depression in old age compared to middle age: a systematic review of comparative studies. *Am. J. Psychiatry*. 2005;162(9):1588–1601.
37. Gotlib IH, Joormann J. Cognition and Depression: Current Status and Future Directions. *Ann. Rev. Clin. Psychol*. 2010;6:285–312.
38. Kessing LV. Course and cognitive outcome in major affective disorders. *Danish Med. J*. 2015;62(11):51–60.
39. Hybels CF, Blazer DG, Steffens DC. Predictors of partial remission in older patients treated for major depression: the role of comorbid dysthymia. *Am. J. Geriatric Psychiatry*. 2005;13 (8):713–21.
40. Baldwin RC, Gallagley A, Gourlay M, Jackson A, Burns A. Prognosis of late life depression: a three-year cohort study of outcome and potential predictors. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2006;21(1):57–63. DOI.org/10.1002/gps.1424
41. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Outcome of late-life depression after 3 years of sequential treatment. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2009;119:274–281.
42. Keller MB. Past, present, and future directions for defining optimal treatment outcome in depression: remission and beyond. *JAMA*. 2003;289(23):3152–3160.
43. Glover JA, Srinivasan S. Assessment and Treatment of Late-Life Depression. *J. Clin. Outcomes Management*. 2017;24(3):135–144.
44. Мосолов СН. Современные биологические гипотезы рекуррентной депрессии (обзор). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112(11):29–40. Mosolov SN. Modern biological hypotheses of recurrent depression (review). *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112(11):29–40. (In Russ.).
45. Kok RM, Nolen WA, Heeren TJ. Efficacy of treatment in older depressed patients: a systematic review and meta-analysis of double-blind randomized controlled trials with antidepressants. *J. Affect. Disord*. 2012;141:103–115. DOI: 10.1016/j.jad.2012.02.036
46. Wilson K, Mottram P, Sivananthan A, Nightingale A. Antidepressant versus placebo for depressed elderly. *Cochrane Database Syst. Rev*. 2001(2):CD000561.
47. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008;16(7):558–567. DOI: 10.1097/JGP.0b013e3181693288
48. Mottram PG, Wilson K, Strobl JJ. Antidepressants for depressed elderly. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2006;(1):CD003491. DOI. org/10.1002/14651858.CD003491.pub2
49. Иванец НН, Кинкулькина МА., Авдеева ТИ., Тихонова ЮГ, Лукьянова АВ. Повышение эффективности психофармакотерапии поздних депрессий: комбинация и замена антидепрессантов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2016;5:43–51. DOI: 10.17116/jnevro20161165143-51 Ivanets NN., Kinkulkina MA, Avdeeva TI, Tikhonova YuG, Lukyanova AV. Improving the effectiveness of psychopharmacotherapy of late depressions: combination and replacement of antidepressants. *Zhurnal nevrologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2016;5:43–51. (In Russ.). DOI:10.17116/jnevro20161165143-51
50. Anderson IM, Nutt DJ. Evidence-based guidelines for treating depressive disorders with antidepressants: a revision of the British Association for Psychopharmacology guidelines. *Journal of Psychopharmacology*. 2000;14:3–20.
51. Calati R, Signorelli S, Balestri, M, Marsano A, De Ronchi D, Aguglia E, Serretti A. Antidepressants in el-

- derly: metaregression of double-blind, randomized clinical trials. *J. Affect. Disord.* 2013;147:1–8. DOI 10.1016/j.jad.2012.11.053
52. Katon W, Unutzer J, Russo J. Major depression: the importance of clinical characteristics and treatment response to prognosis. *Depression and Anxiety.* 2010;27:19–26.
 53. Mukai Y, Tampi RR. Treatment of depression in the elderly: a review of the recent literature on the efficacy of single-versus dual-action antidepressants. *Clin. Ther.* 2009;31(5):945–961.
 54. Nelson JC, Delucchi K, Schneider LS. Efficacy of second generation antidepressants in late-life depression: a meta-analysis of the evidence. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008;16:558–567.
 55. Fava M. Diagnosis and definition of treatment-resistant depression. *Biol. Psychiatry.* 2003;53:649–659.
 56. Pimontel M, Rindskopf D, Rutherford B, Brown P, Roose S, Sneed J. A Meta-Analysis of Executive Dysfunction and Antidepressant Treatment Response in Late-Life Depression. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2016;24(1):31–41. DOI: 10.1016/j.jagp.2015.05.010
 57. White E, Basinski J, Farhi P, Dew M, Begley A, Mulsant B, Reynolds C. Geriatric Depression Treatment in Nonresponders to Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *J. Clin. Psychiatry.* 2004;65:1634–1641.
 58. Rush JA, Trivedi MH, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Stewart JW, Warden D, Niederehe G, Thase ME, Lavori PW, Lebowitz BD, McGrath PJ, Rosenbaum JF, Sackeim HA, Kupfer DJ, Luther J, Fava M. Acute and longer-term outcomes in depressed outpatients requiring one or several treatment steps: a STAR* D report. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(11):1905–1917. DOI.org/10.1176/ajp.2006.163.11.1905
 59. Иванец НН, Кинкулькина МА, Авдеева ТИ, Тихонова ЮГ, Лукьянова АВ. Эффективность психофармакотерапии поздних депрессий: оптимизация длительности терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2016;116:4:16–27. Ivanets NN, Kinkulкина MA, Avdeeva TI, Tikhonova YuG, Lukyanova AV. Effectiveness of psychopharmacotherapy of late depressions: optimization of therapy duration. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2016;116:4:16–27. (In Russ.).
 60. Tew JD, Mulsant BH, Houck PR, Lenze EJ, Whyte EM, Miller MD. Impact of prior treatment exposure on response to antidepressant treatment in late life. *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2006;14(11):957–965.
 61. Rush AJ. Targeting treatments for depression: what can our patients tell us? *Epidemiology and Psychiatric Sciences.* 2017;26:37–39. DOI.org/10.1017/S2045796016000160
 62. Kok RM, Baarsen C, Nolen WA, Heeren TJ, 2009b. Early response as predictor of final remission in elderly depressed patients. *International Journal of Geriatric Psychiatry.* 2009;24:1299–1303. DOI: 10.1002/gps.2261
 63. Mulsant BH, Houck PR, Gildengers AG, Andreescu C, Dew MA, Pollock BG, Miller MD, Stack JA, Mazumdar S, Reynolds CF. What is the Optimal Duration of a Short-term Antidepressant Trial When Treating Geriatric Depression? *J. Clin. Psychopharmacology.* 2006;26(2):113–120. DOI: 10.1097/01.jcp.0000204471.07214.94
 64. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Access Advances in Psychiatric Treatment.* 2013;19:302–309. DOI.org/10.1192/apt.bp.112.010835
 65. Cipriani A, Furukawa TA, Salanti G, Geddes JR, Higgins JP, Churchill R. Comparative efficacy and acceptability of 12 new-generation antidepressants: a multiple-treatments meta-analysis. *Lancet.* 2009;373:746–58. DOI.org/10.1016/S0140-6736(09)60046-5
 66. Pruckner N, Holthoff-Detto V. Antidepressant pharmacotherapy in old-age depression — a review and clinical approach. *Eur. J. Clin. Pharmacology.* 2017;73:661–667. https://DOI.org/10.1007/s00228-017-2219-1
 67. Мосолов СН. Клиническое применение современных антидепрессантов. СПб.: МИА.1995:565. Mosolov SN. Clinical use of modern antidepressants. Saint Petersburg: MIA. 1995:565. (In Russ.).
 68. Jacobson SA, Pies RW, Katz IR. Clinical manual of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc. (Washington, DC London, England). 2007:821.
 69. Copeland JR, Abou-Saleh M, Blazer D. Principles and Practice of Geriatric Psychiatry. 2nd ed. Chichester: John Wiley & Sons, Ltd. 2002:762.
 70. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs.* 2011;71(1):43–64. DOI: 10.2165/11587620-000000000-00000
 71. Lenze EJ, Sheffrin M, Driscoll HC, Mulsant BH, Pollock BG, Dew MA, Lotrich F, Devlin B, Bies R, Reynolds CF. Incomplete response in late-life depression: getting to remission. *Dialogues Clin. Neurosci.* 2008;10(4):419–430.
 72. Solai LK, Mulsant BH, Pollock BG. Selective serotonin reuptake inhibitors for late-life depression: a comparative review. *Drugs Aging.* 2001;18(5):355–368. DOI:10.2165/00002512-200118050-00006
 73. Nomikos G, Tomori D, Zhong W, Affinito J, Palo W. Efficacy, safety, and tolerability of vortioxetine for the treatment of major depressive disorder in patients aged 55 years or older. *CNS Spectrums.* 2017;22:348–362. DOI: 10.1017/S1092852916000626
 74. Allan CL, Ebmeier KP. Review of treatment for late-life depression. *Access Advances in Psychiatric Treatment.* 2013;19(4):302–309. DOI:https://DOI.org/10.1192/apt.bp.112.010835
 75. Dodd S, Horgan D, Malhi GS., Berk M. To combine or not to combine? A literature review of antide-

- pressant combination therapy. *J. Affective Disorders*. 2005;89:1–11. <https://DOI.org/10.1016/j.jad.2005.08.012>
76. Thase ME, Friedman ES, Biggs MM. Cognitive therapy versus medication in augmentation and switch strategies as second-step treatments: a STAR*D report. *Am. J. Psychiatry*. 2007;164:739–752. <https://DOI.org/10.1176/ajp.2007.164.5.739>
 77. Reynolds CF, Dew MA, Pollock BG et al. Maintenance treatment of major depression in old age. *N. Engl. J. Med*. 2006;354:1130–1138. DOI: 10.1056/nejmoa052619
 78. Tedeschini E, Levkovitz Y, Iovieno N et al. Efficacy of antidepressants for late-life depression: a meta-analysis and meta-regression of placebo-controlled randomized trials. *J. Clin. Psychiatry*. 2011;72(12):1660–1668. DOI: 10.4088/jcp.10r06531
 79. Краснов ВН. Расстройства аффективного спектра. М., Практическая медицина. 2011:431. Krasnov VH. Affective spectrum Disorders. Moscow: Practical medicine. 2011:431. (In Russ.).
 80. Martín-López LM, Rojo JE, Gibert K, Martín JC, Sperry L, Duño L, Bulbena A, Vallejo J. The strategy of combining antidepressants in the treatment of major depression: clinical experience in spanish outpatients. *Depress Res Treat*. 2011;140194. DOI: 10.1155/2011/140194.
 81. Мазо ГЭ, Шманева ТМ, Крижановский АС. Применение комбинированной терапии антидепрессантами для лечения депрессии: взгляд на проблему. *Обзор психиатрии и мед психологии имени В.М. Бехтерева*. 2010;4:15–19. Mazo GE., Staneva TM, Krizhanovsky AS. The use of combination therapy with antidepressants for treatment of depression: a look at the problem. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2010;4:15–19. (In Russ.).
 82. Steffens D, McQuoid D, Krishnan K. The Duke somatic treatment algorithm for geriatric depression [STAGED] approach. *Psychopharmacol Bull*. 2002;36:58–68.
 83. Connolly KR, Thase ME. If at first you don't succeed: a review of the evidence for antidepressant augmentation, combination and switching strategies. *Drugs*. 2011;71(1):43–64.
 84. Berman RM, Fava M, Thase ME, Trivedi MH, Swanink R, McQuade RD, Carson WH, Adson D, Taylor L, Hazel J, Marcus RN. Aripiprazole augmentation in major depressive disorder: a double-blind, placebo-controlled study in patients with inadequate response to antidepressants. *CNS Spectr*. 2009;14(4):197–206.
 85. Dunner D, Amsterdam JD, Shelton RC et al. Adjunctive ziprasidone for resistant depression: 8-week pilot study. *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2005;15(3):444. DOI:10.1016/s0924-977x(05)80910-1
 86. Nelson JC, Papakostas G. Atypical antipsychotic augmentation in major depressive disorder: a meta-analysis of placebo-controlled randomized trials. *Am. J. Psychiatry*. 2009;166:980–991. DOI:10.1176/appi.ajp.2009.09030312
 87. Rutherford B, Sneed J, Miyazaki M, Eisenstadt R, Devanand D, Sackeim H, Roose S. An open trial of aripiprazole augmentation for SSRI non-remitters with late-life depression. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2007;22(10):986–991. DOI: 10.1002/gps.1775
 88. Steffens DC, Nelson JC, Eudicone JM, Andersson C, Yang H, Tran QV. Efficacy and safety of adjunctive aripiprazole in major depressive disorder in older adult patients: A pooled subpopulation analysis. *Int. J. Geriatr. Psychiatry*. 2011;26(6):564–72. DOI: 10.1002/gps.2564
 89. Amodeo K, Schneider RB, Hegeman I. Call to Caution with the Use of Atypical Antipsychotics for Treatment of Depression in Older Adults. *Geriatrics*. 2016;1(4):33. <https://DOI.org/10.3390/geriatrics1040033>
 90. Coplan J, Grugger JJ, Tasleem H. Tardive dyskinesia from atypical antipsychotic agents in patients with mood disorders in a clinical setting. *J. Affect. Disord*. 2013;50, 868–871. DOI: 10.1016/j.jad.2013.04.053
 91. Newcomer JW, Haupt DW. The metabolic effects of antipsychotic medications. *Can. J. Psychiatry*. 2006;51:480–491. DOI: 10.1177/070674370605100803
 92. Sacchetti E, Trifiro G, Caputi A, Turrina C, Spina C, Cricelli C, Brignoli O, Sessa E, Mazzaglia G. Risk of stroke with typical and atypical anti-psychotics: a retrospective cohort study including unexposed subjects. *Journal of Psychopharmacology*. 2008;22(1):39–46. DOI: 10.1177/0269881107080792
 93. Nierenberg AA. Lessons from STEP-BD for the treatment of bipolar depression. *Depress Anxiety*. 2009;26(2):106–199.
 94. Aziz R, Lorberg B, Tampi RR. Treatments for late-life bipolar disorder. *Am. J. Geriatr. Pharmacother*. 2006;4(4):347–364. DOI: 10.1016/j.amjopharm.2006.12.007
 95. Grunze H, Vieta E, Goodwin GM et al. The World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for the biological treatment of bipolar disorders: update 2010 on the treatment of acute bipolar depression. *World J. Biol. Psychiatry*. 2010;11(2):81–109. DOI: 10.3109/15622970903555881
 96. Иванец НН, Кинкулькина МА, Авдеева ТИ. Кластерный анализ симптомов депрессии у больных пожилого возраста. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2012;112:7:10–19. Ivanets NN, Kinkulкина MA, Avdeeva, TI, Cluster analysis of symptoms of depression in elderly patients. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2012;112:7:10–19. (In Russ).
 97. Мосолов СН, Костюкова ЕГ, Ушкалова АВ. Клиника и терапия биполярной депрессии. М.: АМА-ПРЕСС. 2009:48. Mosolov SN, Kostyukova EG, Ushkalova AV. Clinic and therapy of bipolar depression. Moscow: AMA-PRESS. 2009:48. (In Russ.).

98. Goodwin GM. Evidence-based guidelines for treating bipolar disorder: revised second edition-recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J. Psychopharmacology*. 2009;23:346–388. <http://dx.doi.org/10.1177/0269881109102919>
99. Sajatovic M, Blow FC. Bipolar disorder in later life. Baltimore, MD. The Johns Hopkins University Press. 2007:257.
100. Калын ЯБ, Сафарова ТП, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Сравнительная эффективность и безопасность антидепрессивной моно- и мультимодальной терапии у пожилых больных депрессией (опыт клинического применения в геронтопсихиатрическом стационаре). *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;2(6):20–29.
Kalyn YB, Safarova TP, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Comparative effectiveness and safety of antidepressant mono- and multi-modal therapy in elderly patients with depression (experience of clinical use in a gerontopsychiatric hospital). *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;2 (6):20–29. (In Russ.).
101. Гаврилова СИ, Калын ЯБ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Корнилов ВВ, Шипилова ЕС. Оптимизация антидепрессивной терапии в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2015;2(6):46–54.
Gavrilova SI, Kalyn YB, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. Optimization of antidepressant therapy in a gerontopsychiatric hospital. *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;2(6):46–54. (In Russ.).
102. Калын ЯБ, Гаврилова СИ, Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС. Новые возможности оптимизации терапии депрессий в геронтопсихиатрической практике. *Фарматека*. 2016;4(16):46–54.
Kalyn YB, Gavrilova SI, Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS. New opportunities to optimize the treatment of depression in gerontopsychiatric practice. *Pharmateca*. 2016;4(16):46–54. (In Russ.).
103. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Корнилов ВВ, Шипилова ЕС. Новые пути оптимизации антидепрессивной терапии пожилых депрессивных больных в условиях геронтопсихиатрического стационара. *Психиатрия*. 2017;3:5–13.
Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Kornilov VV, Shipilova ES. New ways to optimize antidepressant therapy of elderly depressive patients in a gerontopsychiatric hospital. *Psychiatry*. 2017;3:5–13. (In Russ.).
104. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Шешенин ВС, Гаврилова СИ. Методы аугментации антидепрессивной терапии (на модели комплексной терапии с включением Актовегина) у пожилых больных геронтопсихиатрического стационара. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;6(2):55–63. [DOI.org/10.17116/nevro201811806255](http://dx.doi.org/10.17116/nevro201811806255)
Safarova TP, Yakovleva OB, Sheshenin VS, Gavrilova SI. Methods of augmentation of antidepressant therapy (on the model of complex therapy with the inclusion of Actovegin) in elderly patients of a gerontopsychiatric hospital. *Zhurnal neurologii i psixiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2018;6(2):55–63. (In Russ.). [DOI.org/10.17116/nevro201811806255](http://dx.doi.org/10.17116/nevro201811806255)
105. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Гаврилова СИ. Оптимизация терапии депрессий у больных пожилого возраста в условиях психиатрического. *Современная терапия психических расстройств*. 2019;1:21–28. DOI: 10.21265/PSYPH.2019.21.31.003
Safarova TP, Yakovleva OB, Gavrilova SI. Optimization of depression therapy in elderly patients under psychiatric conditions. *Contemporary therapy of mental disorders*. 2019;1:21–28. (In Russ.). DOI: 10.21265/PSYPH.2019.21.31.003
106. Мазо ГЭ, Незнанов НГ. Терапевтически резистентные депрессии Санкт-Петербург. 2012:448.
Maso GE, Neznanov NG. Therapeutically resistant depressions Saint Petersburg. 2012:448. (In Russ.).
107. Fernandes BS, Williams LM, Steiner J, Leboyer M, Carvalho AF, Berk M. The new field of “precision psychiatry”. *BMC Med*. 2017;15(1):80. DOI: 10.1186/s12916-017-0849-x
108. Voegeli G, Cle´ry-Melin ML, Ramoz N, Gorwood P. Progress in elucidating biomarkers of antidepressant pharmacological treatment response: a systematic review and meta-analysis of the last 15 years. *Drugs*. 2017;77(18):1967–1986. DOI: 10.1007/s40265-017-0819-9
109. Uher R, Tansey KE, Dew T, Maier W, Mors O, Hauser J, Dernovsek MZ, Henigsberg N, Souery D, Farmer A, McGuffin P. An inflammatory biomarker as a differential predictor of outcome of depression treatment with escitalopram and nortriptyline. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(12):1278–1286. DOI: 10.1176/appi.ajp.2014.14010094
110. Masse-Sibille C, Djamila B, Julie G, Emmanuel H, Pierre V and Gilles Ch. Predictors of Response and Remission to Antidepressants in Geriatric Depression: A Systematic Review. *J. Geriatric Psychiatry and Neurology*. 2018;31(6):283–302. DOI: 10.1177/0891988718807099

Сведения об авторе

Сафарова Татьяна Петровна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-3509-1622
E-mail: saftatiana@mail.ru

Information about the authors

Tatiana P. Safarova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), the Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-3509-1622
E-mail: saftatiana@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Сафарова Татьяна Петровна/Tatiana P. Safarova
E-mail: saftatiana@mail.ru

Дата поступления 20.05.2020 Received 20.05.2020	Дата рецензии 15.06.2020 Revised 15.06.2020	Дата принятия 23.06.2020 Accepted for publication 23.06.2020
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-108-120>

УДК 616.899; 616.894-053.8; 616.892

Деменции позднего возраста: клинические паттерны прогрессирования. Часть 1

Михайлова Н.М.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: клинический опыт свидетельствует о том, что нарастание тяжести деменции в позднем возрасте происходит в одних случаях быстро, в других медленно, что находит отражение в общей длительности заболевания и сроках дожития. Одним из аспектов исследования проблемы деменций является изучение существенных различий в скорости прогрессирования деменции. **Цель:** обобщить данные исследований скорости прогрессирования деменций позднего возраста различного генеза, прежде всего, вследствие болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств. **Материалы и метод:** по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «сосудистая деменция», «прогрессирование», «скорость прогрессирования», «траектории болезни» отобраны и проанализированы статьи в базах MedLine/PubMed с 2000 по 2020 г., а также релевантные статьи в списках литературы анализированных работ. **Заключение:** в обзоре научных публикаций представлена история изучения естественного течения деменций в позднем возрасте. В результате разработки методов определения скорости прогрессирования заболевания обосновано выделение деменций с быстрым и медленным темпом нарастания тяжести когнитивного снижения. Рассмотрены работы, посвященные изучению частоты и нозологической принадлежности деменций с различной скоростью прогрессирования. В самых последних исследованиях разрабатываются прогностические модели с определением различных траекторий течения заболевания. Представление о различной скорости прогрессирования деменций, по общему признанию исследователей, имеет практическое значение для оказания лечебно-диагностической помощи и планирования медико-социальных мер поддержки больных деменцией и их семей. Дифференциация клинических паттернов прогрессирования деменции может быть использована для формирования сопоставимых групп пациентов при изучении эффективности новых методов терапии, а также в клинико-биологических исследованиях патогенеза.

Ключевые слова: поздний возраст; деменция; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; скорость прогрессирования; медленный тип; быстрый тип.

Для цитирования: Михайлова Н.М. Деменции позднего возраста: клинические паттерны прогрессирования. Часть 1. *Психиатрия*. 2020;18(3):108–120. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-108-120>

Конфликт интересов отсутствует

Old Age Dementia: Clinical Patterns of Progression. Part 1

Mikhaylova N.M.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia

REVIEW

Summary

Background: the clinical experience testifies to the fact, that the increase of dementia severity in late age occurs quickly in some cases and in others it proceeds slowly, which is reflected in the total duration of the disease and survival. One of the aspects of dementias research is the study of significant differences in dementia progression rates. **The objective of the review** was to generalize the obtained data on progression rates of late age dementias of various genesis, first of all due to Alzheimer's disease and its associated disorders. **Material and methods:** papers in MedLine/PubMed bases from 1990 to 2020 were selected and analyzed according to the key words: "old age", "dementia", "Alzheimer's disease", "vascular dementia", "progression", "progression rate", "disease trajectories", as well as relevant papers in the references of the analyzed works. **Conclusion:** the history of research of old age dementias natural course was presented in the review of scientific publications. According to the results of development of progression rates detection methods, singling out of dementias with rapid and slow increase in the severity of cognitive decline was substantiated. Works devoted to the study of frequency and nosological belonging of dementias with different progression rates were considered. In the most recent studies prognostic models with detection of various trajectories of the course of the disease were developed. The concept of various dementias progression rates admittedly has practical meaning for provision of diagnostic and treatment assistance and planning of medical and social support measures for patients with dementia and their families. Differentiation of dementia progression clinical patterns during formation of comparable groups of patients seems appropriate for investigation of new therapy methods, as well as in clinical-biological studies of pathogenesis.

Keywords: old age; dementia; Alzheimer's disease; vascular dementia; rate of progression; slow type; rapid type.

For citation: Mikhaylova N.M. Old Age Dementia: Clinical Patterns of Progression. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):108–120. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-108-120>
There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Деменции позднего возраста относятся к заболеваниям, как правило, неуклонно прогрессирующим, однако клинический опыт и результаты когортных обсервационных исследований свидетельствуют о том, что у одних больных деменция прогрессирует медленно, у других — быстро или даже стремительно. Хотя вариациям темпа прогрессирования деменций уделялось сравнительно меньше внимания, чем другим аспектам изучения проблемы деменций, актуальность этой проблемы в настоящее время признается единодушно.

Вопрос о том, насколько быстро будет прогрессировать деменция, приводящая к тотальной несостоятельности и полной зависимости, находится в фокусе внимания практикующих клиницистов, членов семьи больных деменцией и ухаживающих лиц. Такого рода перспективный прогноз, даже не самый точный, имеет значение для планирования медико-социальной помощи больным деменцией.

Необходимость учета различий в скорости прогрессирования деменции актуализировалась в современных исследованиях, посвященных разработке методов терапии деменций и оценке их результатов. Расхождения в результатах рандомизированных клинических исследований (РКИ) эффективности препаратов отчасти связываются с отбором случаев деменции с разным темпом прогрессирования.

Цель настоящего обзора — обобщить данные исследований скорости прогрессирования деменцией позднего возраста различного генеза, прежде всего болезни Альцгеймера (БА) и ассоциированных с ней расстройств.

Следует сразу пояснить, что в настоящий обзор не включены исследования, посвященные додементной, или преклинической, стадии деменции и конверсии мягкого когнитивного снижения (МКС) в деменцию. Это направление исследований получило подробное освещение в проблемных статьях и обзорах проф. С.И. Гавриловой [1–3].

В настоящем обзоре рассмотрены исследования скорости прогрессирования уже развившейся деменции, то есть клинической стадии заболевания. Обсуждаются различия в темпе нарастания когнитивного снижения и несостоятельности при деменциях позднего возраста разной нозологической принадлежности.

Материалы и метод: для составления обзора литературы по ключевым словам «поздний возраст», «деменция», «болезнь Альцгеймера», «сосудистая деменция», «прогрессирование», «скорость прогрессирования», «траектории болезни» отобраны и проанализированы статьи в базах MedLine/PubMed с 1990 по 2020 г., а также релевантные статьи в списках литературы анализированных работ.

Современные концептуальные подходы к диагностике деменций предусматривают выделение маркеров диагностики и маркеров прогрессирования [4–6]. Выделены типичные клинические фенотипы, прежде всего амнестический синдром гиппокампального типа, и атипичные варианты (логопенический, лобный, задняя корковая атрофия). Диагностические биомаркеры являются патофизиологическими, представляют изменения уровня амилоида и тау-белка, имеющиеся на всех стадиях, включая бессимптомную стадию, т.е. они далеко не всегда связаны с тяжестью проявлений. Маркеры прогрессирования болезни определяют темп когнитивного снижения и подразделяются на топографические маркеры и маркеры течения. Они могут не иметь места на ранних стадиях, обозначают вехи болезни, определяют показатели прогрессирования деменции. Мало специфичные нозологически, они указывают на тяжесть заболевания, то есть являются маркерами стадии болезни.

В соответствии с современным подходом к изучению проблемы деменций с привлечением достижений нейронаук в отношении изучения биомаркеров заболеваний с проявлениями деменции настоящий обзор включает две части.

В части 1-й обзора рассматриваются вопросы методологии изучения скорости прогрессирования деменции, клинические паттерны прогрессирования деменции, прежде всего при болезни Альцгеймера.

В части 2-й обзора проводится анализ исследований, посвященных изучению влияния некоторых клинических факторов на скорость прогрессирования.

ЧАСТЬ 1. КЛИНИЧЕСКИЙ ОПЫТ И ДАННЫЕ ИССЛЕДОВАНИЙ ТЕМПА ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИЙ ПОЗДНЕГО ВОЗРАСТА

Давно признано, что проспективная лонгитудинальная оценка когнитивных изменений является важной частью исследований различных вариантов деменций. По понятным причинам наиболее изучены клинические паттерны прогрессирования деменции при болезни Альцгеймера (БА), самой распространенной деменции позднего возраста [7]. Проводился поиск отличий траектории прогрессирования деменции при возможной и вероятной БА [8]. Признавалась малая предсказуемость течения болезни и большая, чем при раке, растянутость во времени терминальной стадии [9].

Обоснование учета различий в темпе прогрессирования деменции давно и настойчиво звучит в суждениях исследователей в связи с разработкой методов терапевтического вмешательства [7, 10]. Считается

критически важным учитывать случаи с быстрым прогрессированием деменции при наборе больных в клинические исследования, а так же для предсказания течения заболевания и дифференциальной диагностики [11].

Современные исследователи обращают внимание на то, что, несмотря на постоянное расширение знаний о факторах риска развития БА, мало известно о возможных причинах и/или условиях существенных различий в темпе прогрессирования уже развившейся деменции [12–14]. Необходимость изучения факторов, влияющих на значительную вариативность прогрессирования заболевания, обосновывается значением для прогноза, для информирования пациентов и ухаживающих лиц, планирования медико-социальной помощи, отбора пациентов в рандомизированные клинические исследования (РКИ) и оценки конечных результатов вмешательства.

В единственном, еще и поэтому оригинальном по дизайну исследовании показано, что характер прогрессирования БА может отличаться даже в зависимости от региона проживания больных, ставших участниками РКИ [15]. Авторы анализировали динамику показателей 5 шкал (Alzheimer Disease Assessment Scale, ADAS; Activity of Daily Living, ADL; Mini Mental State Examination, MMSE; Clinical Dementia Rating, CDR; Neuropsychiatric Inventory, NPI) за 76–80 недель у пациентов в возрасте 55 лет и старше с мягкой и умеренной деменцией при вероятной БА.

Исходные показатели тяжести и наибольшее ухудшение когнитивных и функциональных показателей в динамике оказались хуже в странах Восточной Европы и России, в то время как в Японии, Азии и/или Южной Америке/Мексике показано наименьшее когнитивное и функциональное ухудшение. По мнению исследователей, это важно учитывать при проведении транснациональных мультицентровых исследований, поскольку гетерогенность показателей прогрессирования в мире является нормальной.

ПРЕДСТАВЛЕНИЯ О ЕСТЕСТВЕННОМ ТЕЧЕНИИ ДЕМЕНЦИИ ПРИ БА

В ставшей классической работе Heico Braak и Eva Braak [16] патоморфологические изменения в мозге больных БА распределены в 6 стадий по количеству амилоидных бляшек и нейрофибриллярных клубочков в определенных отделах мозга. Эти стадии отражают прогрессирование патологического процесса в течение заболевания. В одной из последних работ авторов рассмотрено вовлечение деформированного тау-протеина в прогрессирование нейродегенерации при спорадической БА, хотя механизм его отложения в нейронах еще неясен [17].

Клинические стадии прогрессирования деменции при БА наиболее четко были выделены В. Reisberg и соавт. при проведении первого проспективного

5-тилетнего исследования естественного течения заболевания [18]. В разработанной авторами шкале GDS (Global Deterioration Scale) выделено семь стадий прогрессирования когнитивного снижения. По результатам другого исследования того же времени, проведенного с использованием GDS, утверждается, что определение темпа прогрессирования особенно отчетливо на этапе с очевидными когнитивными, поведенческими расстройствами и функциональным снижением. Эта стадия болезни, которая может длиться от 2 до 15 лет, наиболее важна для выделения вариантов прогрессирования. Однако, по признанию исследователей, остается неясным, является ли прогрессирование общим финалом патогенеза, представляющего последствия каскада гибели нейронов, или результатом взаимодействия с нейропатологическими процессами, влияющими на выживаемость нейронов [7].

Изучение естественного течения деменций, прежде всего БА и СоД, остается актуальным, обнаруживает широкое разнообразие скорости прогрессирования деменции и показателей дожития (от 3 до 12 лет). В обзоре научных публикаций исследователями из Сингапура указывается, что причины расхождений обусловлены различиями в диагностических критериях, размерах выборок и месте проведения исследований [19]. Очевидными признаны различия при БА с началом до 75 лет и после 75 лет, в то время как расходятся данные о влиянии пола. По данным авторов, средняя длительность мягкой деменции достигает 5,6 года, умеренной — 3,5 года, тяжелой деменции — 3,2 года. Диагноз СоД ассоциирован с худшим прогнозом в отношении оставшихся лет жизни (от 3 до 5 лет). Подчеркивается значимость понимания различий в течении деменции не только для пациентов и ухаживающих лиц, но и для планирования выделения национальных ресурсов для профессиональной помощи растущему контингенту больных деменцией.

Необходимость представления о разнообразии естественного течения деменций позднего возраста с учетом «дальнего горизонта» в картине заболевания обсуждается в экономическом аспекте в одной из последних работ ведущих мировых специалистов [20]. По убеждению авторов, точное знание всего спектра заболеваний с картиной деменции станет необходимым при определении соотношения эффективности и стоимости пока еще гипотетической нозомодифицирующей терапии.

МЕТОДИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ К ИЗМЕРЕНИЮ СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

В пионерском исследовании R.G. Stern и соавт. была предпринята попытка измерения скорости естественного прогрессирования деменции при БА [10]. В ходе обсервационного когортного исследования сравнивали показатели когнитивного субтеста Alzheimer

Disease Assessment Scale (ADAS-cog.) и теста памяти и внимания Blessed Dementia Rating Scale (BDRS) через каждые 6 месяцев в течение 90 месяцев. Показатель ежегодной скорости прогрессирования рассчитывали делением разницы между первой и последней доступной оценкой на количество лет между двумя оценками. Уменьшение этого показателя у больных БА оказалось более медленным на стадии мягкой и тяжелой деменции, чем на стадии умеренной деменции. Тогда уже авторами было высказано предположение, что малая выраженность когнитивных и поведенческих расстройств при достаточно массивных морфологических изменениях (численность сенильных бляшек и нейрофибриллярных узелков) может быть отражением компенсаторных возможностей нервной системы на стадии мягкой и умеренной степени тяжести нейронального повреждения, но каждая последующая потеря нейронов приводит к значительному когнитивному снижению. Замедление темпа прогрессирования на стадии тяжелой деменции, по мнению авторов, может объясняться утратой ресурсов дальнейшего ухудшения на этой стадии.

В серии многолетних исследований R. Doody и соавт. разрабатывали методики определения скорости прогрессирования деменции и выделение вариантов БА по этому признаку. Возможность прогнозировать прогрессирование деменции у больных БА авторы считали необходимой помощью клиницистам и исследователям для улучшения валидации биомаркеров и дизайна клинических исследований эффективности терапии. С этой целью авторами был предложен метод расчета показателя, получившего название Preprogression rate (PPR) [21]. Значимым признавалось клиническое ухудшение при уменьшении суммарного балла мини-теста когнитивных функций (Mini Mental State Examination, MMSE) на 5 баллов. Оценивали временной период до этого момента у 298 больных БА (78% с вероятной БА и 22% с возможной БА; 65% женщин; средний возраст $70 \pm 8,3$ года; катамнез до 10 лет). Средним нормальным показателем мини-теста считался $28 (\pm 1,4)$. В изученных случаях инициальный мини-тест был равен $20 (\pm 6,3)$; последний — $12 (\pm 8,7)$. PPR для 298 больных был 3 (3,4) в год по мини-тесту, и среднее прогрессирование за время катамнеза было 3 (3,2) балла в год. По разнице между показателем мини-теста между визитами выделены три варианта скорости прогрессирования деменции: медленный, то есть менее 2 баллов в год (123 случая); промежуточный, то есть от 2 до 4 баллов в год (110 наблюдений), и быстрый, то есть 5 и более баллов в год (65 больных). Обнаружены отрицательные корреляции PPR с инициальным мини-тестом и длительностью симптомов, что, по мнению авторов, отражало нелинейный характер прогрессирования. В последующих работах авторов этот метод использован на значительно больших выборках больных БА (до полутора тысяч и более) с более длительным сроком катамнетического наблюдения (до 15 лет) с привлечением результатов нейропсихоло-

гического обследования, данных нейровизуализации и APO-E-генотипирования [22–24]. Значимые различия между медленным и быстрым типом прогрессирования составили вместе 54%. При медленном типе прогрессирования анамнез до установления диагноза был более длительным, чем при промежуточном или быстрым типе.

Несколько иное распределение по темпу прогрессирования деменции при БА получено в работе других исследователей [25]. Скорость прогрессирования рассчитывалась авторами как снижение показателя мини-теста за каждые последующие 12 месяцев. Уменьшение показателя на 0,8 балла в год позволяло отнести вариант течения заболевания к категории медленного прогрессирования, а более высокие показатели считались признаком быстрого прогрессирования деменции. В работе других исследователей изучено 247 случаев БА для определения скорости прогрессирования на протяжении трех лет. Пациенты, у которых прогрессирование мнестико-интеллектуального снижения за три года достигло стадии умеренной деменции, рассматривались как случаи с быстрым прогрессированием, остававшиеся на начальной стадии — как медленные прогрессоры. Ежегодное снижение когнитивного показателя было, естественно, больше в «быстрой» группе, чем в «медленной», так же как более выраженное ежегодное общее ухудшение [26].

На материале 4-летнего наблюдения 324 случаев БА с тестовым обследованием когнитивных функций каждые 6 месяцев изучали предикторы быстрого прогрессирования [27]. Среди обследованных оказалось 62 больных с быстрым прогрессированием (уменьшение суммарного балла мини-теста на ≥ 5 баллов за первый год), 37 больных с промежуточным темпом прогрессирования (уменьшение суммарного балла мини-теста на ≥ 5 баллов за последующие 18 месяцев), остальные 225 больных — с медленным прогрессированием. Предикторы типа прогрессирования не обнаружены, только исходный показатель мини-теста < 14 указывал на плохой прогноз. Такой результат, по мнению авторов, свидетельствует о неопределенности понятия «быстрое» прогрессирование и требует уточнения различий между больными БА с быстрым и медленным прогрессированием.

Определяли, как уровень функциональной зависимости от ухаживающих лиц может быть использован при установлении основных вех прогрессирования БА [28]. В проспективное обсервационное мультицентровое исследование были включены 1495 пациентов в возрасте 55 лет и старше с диагнозом вероятной БА. Группы больных были стратифицированы по степени тяжести с использованием показателя мини-теста. Результаты 18-месячного катамнеза позволили разделить больных на «прогрессоров», то есть с ухудшением состояния, и «не-прогрессоров», то есть без изменений в состоянии. Из 971 пациента с наличием исходного обследования через 18 месяцев у 408 (42%) заболевание прогрессировало, у 563 (58%) не прогрессировало за

этот период. Эти варианты течения могли быть при всех трех исходных показателях мини-теста (21–26; 15–20; <15), соответствующих мягкой, умеренной или тяжелой деменции. В каждой группе оказалось 40–45% «прогрессоров» и 55–60% «не-прогрессоров». Не было различий по уровню когнитивных или поведенческих симптомов, хотя в группе прогрессоров сроки установления диагноза были короче и хуже показатели повседневной активности. Исходными предикторами функционального снижения через 18 месяцев были более выраженное когнитивное снижение, проживание с кем-либо, наличие более чем одного ухаживающего лица. Однако более высокий исходный уровень зависимости коррелировал с меньшим риском прогрессирования зависимости. Развитие зависимости, по мнению авторов, может рассматриваться как промежуточный этап прогрессирования деменции.

Основываясь на значительных межиндивидуальных различиях в течении БА, норвежские исследователи изучали скорость прогрессирования деменции у 282 пациентов трех клиник памяти в ходе лонгитудинального обсервационного исследования. Сроки наблюдения составляли от 16 до 37 месяцев (в среднем 24 месяца). В 46,8% случаев прогрессирование оценено как медленное с ежегодным увеличением CDR менее чем на 1 балл. Исходные показатели когнитивного функционирования и другие факторы объясняли только 17% варьирования скорости прогрессирования [29].

Другой подход к изучению естественного прогрессирования деменции при БА реализован при оценке течения заболевания у больных, получавших плацебо, в рандомизированных клинических исследованиях (РКИ) эффективности новых методов терапии. В мультицентровом проекте ADNI (Alzheimer's Disease Neurovisualisation Initiative) с очень большим количеством участников динамика состояния оценивалась каждые три месяца в течение 18 месяцев [30; 31]. В спектре заболеваний с разным темпом естественного прогрессирования деменции значимость корреляций когнитивного и функционального снижения варьировалась, но отчетливо увеличивалась при прогрессировании до стадии умеренной деменции. Когнитивные расстройства признаны предиктором функционального снижения.

Значение не только когнитивного, но и функционального снижения как показателя прогрессирования деменции показано в исследовании с использованием комплексной шкалы Capturing Changes in Cognition (Catch-Cog), оценивающей и когнитивные изменения, и изменения функционального статуса больных [32]. Авторы обследовали 350 пациентов с МКС и мягкой БА исходно, через 3, 6 и 12 месяцев катамнеза. Результаты исследования подтвердили целесообразность применения этой комплексной шкалы для улучшения мониторинга прогрессирования БА.

Представления о различиях в темпе прогрессирования деменций в дальнейшем получили развитие

в направлении исследований по разработке моделей прогрессирования БА [7; 33; 34]. Анализ 10 статистических моделей показал, что 7 из них прогнозируют прогрессирование при измерении когнитивных функций, но таких характеристик прогрессирования оказывается недостаточно. В моделировании БА признается необходимым мультивариантный подход в оценке факторов, имеющих отношение к прогрессированию болезни во времени. Для предсказания скорости когнитивного снижения и поиска корреляций между социально-демографическими и клиническими параметрами применялся мультиномиальный логистический регрессионный анализ [12]. Три модели прогрессирования деменции сформированы по изменению показателя мини-теста за 12 месяцев катамнеза. К «медленному» варианту отнесены случаи с изменением мини-теста на ≤ 1 балл, к «промежуточному» — на 2–5 баллов и к «быстрому» — на ≥ 5 баллов. Из 1005 случаев более чем в половине наблюдений (52%) определялся «медленный» тип прогрессирования.

В исследовании ADNI с использованием массива эпидемиологических данных разработано четырехступенчатое моделирование прогрессирования деменции [35]. На первой ступени определяется индивидуальный «угол снижения» и основные характеристики траектории ухудшения, на второй — вводится учет выявленных корреляций этих показателей, на третьей и четвертой ступенях осуществляется интеграция данных первичного и долговременного наблюдения и конструирование траектории прогрессирования. В результате получена сигмовидная траектория прогрессирования, позволяющая прогнозировать скорость прогрессирования деменции, исходя из данных первоначального кратковременного катамнеза. Возможности предсказания скорости прогрессирования деменции при БА при моделировании с использованием машинного обучения более надежно определены для спорадической БА в сопоставлении с наследственно отягощенной БА [36].

В качестве итога рассмотрения исследований в этом фрагменте обзора следует отметить, что, несмотря на различия в количественных показателях скорости прогрессирования деменции, признается существование быстрого и медленного нарастания тяжести деменции и предпринимаются попытки моделирования траектории заболевания.

НОЗОЛОГИЧЕСКИЕ РАЗЛИЧИЯ В СКОРОСТИ ПРОГРЕССИРОВАНИЯ ДЕМЕНЦИИ

Первоначально поиск клинических различий пытались проводить при сравнении больных с вероятной и возможной деменцией при БА [8]. У 640 больных (432 с вероятной и 208 с возможной БА) сравнивали течение заболевания по трем показателям прогрессирования деменции: нарастание тяжести деменции, помещение в отделения по уходу и наступление смерти. Соотно-

шение стадий по шкале клинической оценки тяжести деменции (Clinical Dementia Rating, CDR) не обнаружило значимых различий (показатели 0,5 и 1 составили при вероятной деменции 39 и 61%, при возможной — 42 и 58%). Средняя скорость когнитивного снижения была сходной при вероятной и возможной БА. Авторами сделан вывод о том, что скорость прогрессирования определяется не отнесением к диагностическому варианту вероятной или возможной деменции, а лежащей в основе заболевания альцгеймеровской патологией.

Представление о сходстве и различиях в проявлениях деменции при БА с ранним началом и БА с поздним началом обосновывается наблюдениями в практике и данными клинических, генетических, феноменологических исследований [37–40]. Клиницисты и исследователи уверенно относят БА с ранним началом, то есть в возрасте до 65 лет, к самым частым деменциям с быстрым прогрессированием. Возраст начала рассматривается не только как важнейший фактор риска БА, но и как ключевой модификатор проявлений болезни и прогрессирования деменции. Хотя заболевание с быстрым прогрессированием может поражать все возрастные группы, в большинстве своем имеет место в молодом возрасте.

В немногих лонгитудинальных исследованиях изучался паттерн быстрого прогрессирования при БА с ранним началом. По данным недавнего обзора частота БА с ранним началом оказалась выше (6,1%), чем было принято считать (1–2%) [41]. Быстрое нарастание тяжести деменции, обнаруженное у больных БА с ранним началом, связывается с различиями в характере не когнитивных симптомов. Такие расстройства, как возбуждение, эйфория, апатия, расторможенность, раздражительность и поведенческие двигательные расстройства, сходны при БА с ранним и поздним началом. Напротив, галлюцинации, депрессия и тревога обнаруживает различные паттерны при БА с ранним началом [42]. Результаты исследования, в которое были включены 288 больных БА с ранним началом, показали ежегодное уменьшение суммарного балла мини-теста на 1,54 балла, увеличение показателя шкалы повседневной активности (IADL) на 3,46 балла и увеличение суммы баллов по CDR на 1,15, что свидетельствовало о высокой скорости прогрессирования деменции в этих случаях [43].

Отмечая отсутствие консенсуса в отношении предикторов быстрого прогрессирования когнитивного снижения и редкость работ, посвященных скорости прогрессирования деменции при БА с поздним началом, авторы включили в исследование 130 пациентов клиники памяти с диагнозом БА с поздним началом (средний возраст 82 года) и исходным значением мини-теста 23 балла. Быстрым прогрессированием считалось ухудшение мини-теста более чем на 3 балла за первые 6 мес. наблюдения [44].

В амстердамской когорте больных деменцией 129 случаев с быстрым прогрессированием (средний возраст 72 ± 10 лет; 55% мужчин; MMSE 20 ± 5) со-

ставили 13%. В группу сравнения вошли остальные 892 случая (средний возраст 68 ± 9 ; 56% мужчин; MMSE 22 ± 5) с медленным прогрессированием деменции. Среди случаев с быстрым прогрессированием было больше больных с диагнозом БА, но их доля намного меньше, чем в группе сравнения. В то же время доля других случаев деменции с быстрым прогрессированием, включая болезнь Крейтцфельда–Якоба (БКЯ), сосудистую деменцию (СоД) и лобно-височную деменцию (ЛВД), в основной группе была значимо больше, чем в группе сравнения [45].

В Национальном координационном альцгеймеровском центре (США) в когорте случаев БА с быстрым прогрессированием и патолого-анатомическим подтверждением оказалось меньше 10%. Их сравнили со случаями БА из когорты Национального центра прионовых заболеваний. У больных БА из когорты центра прионовых болезней длительность симптомов была короче (11,6 мес. против 60,4 мес.), эти больные были моложе на момент смерти (60 лет против 81,8), ежегодное уменьшение показателя мини-теста составляло 6 баллов против 2,5 баллов [46].

В другом исследовании проведен ретроспективный анализ 187 случаев с быстрым прогрессированием деменции (Индия; 2008–2016 гг.). Всех больных разделили на три группы: 1) с вторичной обратимой деменцией; 2) с прионовой болезнью (БКЯ); 3) неприоновой нейродегенеративной деменцией и сосудистой деменцией. В первой группе основными причинами вторичной деменции с быстрым прогрессированием и обратимостью были инфекции (нейросифилис в 17,9%, мультифокальная лейкоэнцефалопатия в 15,3%), иммунный энцефалит в 18,1%, новообразования. Нейродегенеративная деменция оказалась на третьем месте, длительность симптомов в этих случаях была больше 6 месяцев, тогда как при неопластической деменции меньше 6 месяцев [47].

В группу с самым быстрым прогрессированием деменции относят случаи с наступлением смерти в течение 1–2 лет после установления диагноза [45, 47–49].

Стремительно прогрессирующая деменция ассоциирована с болезнью Крейтцфельда–Якоба (БКЯ) с летальным исходом. Это заболевание считается прототипом сверхбыстрого прогрессирования деменции, но редкость этого заболевания объясняет то, что в профессиональной карьере врача обычно мало таких случаев, а публикации касаются казуистики.

По данным бразильского исследования, среди 1648 больных неврологического госпиталя за три года оказался 61 случай (3,7%) с быстрым прогрессированием деменции от нескольких месяцев до 2 лет. Средний возраст этих больных 48 лет, среднее время прогрессирования 6,4 месяца. Диагноз БКЯ был установлен в 11,5%, неприоновые нейродегенеративные заболевания — в 45,9%. Относительно более благоприятный исход в 59% (36 из 61 случая) с быстрым прогрессированием деменции и в 89,3% (28 из 31)

в иммуноопосредованных случаях был ассоциирован с более коротким временем установления диагноза и обнаружением диагностически значимых отклонений в ликворе. По заключению авторов, последние достижения в понимании иммуноопосредованных заболеваний позволяют диагностировать прежде нераспознанные быстро прогрессирующие деменции, подлежащие лечению [50].

Только одно исследование касается 96 амбулаторных пациентов клиники памяти медицинской школы Вашингтонского университета за период с 2006 по 2016 г. Диагностический консенсус достигался привлечением двух специалистов. У 67 больных (70%) скорость прогрессирования была больше ожидаемой за 2 года после появления симптомов. Среди них женщин оказалось 63%, средний возраст 68 лет (от 45,4 до 89,6), уровень образования 12 лет (от 6 до 14), атипичные проявления отмечены в 90% случаев с быстрым прогрессированием. Более старший возраст был предиктором амнестической деменции при БА, симптомы паркинсонизма или зрительные корковые дисфункции определяли клиническую картину других нейродегенеративных заболеваний с быстрым прогрессированием, включая спорадическую БКЯ [51].

Сообщения в литературе о госпитальных случаях быстрого прогрессирования деменции обычно исходят из академических институтов и центров прионовых болезней. В каждом из них отмечаются особая клиническая картина, например эпистатус и быстро прогрессирующая деменция [52], развитие деменции за 5 месяцев у мужчины 66 лет и измерения в ликворе RT-QuIC (скорости конверсии белка в патологический) при отрицательном 14-3-3 и T тау-белка [53]. В другом случае быстрого прогрессирования деменции обнаружено сочетание морфологических признаков БКЯ, ДТЛ, хронической подкорковой сосудистой энцефалопатии и менингиомы [54].

Авторы одного из исследований обращают внимание на возможность выраженного расхождения данных нейровизуализации с клинической картиной. Подозрение на наличие метастаза в мозгу основано обычно на головных болях, внутричерепной гипертензии, судорожных расстройствах и изменениях чувствительности, что, как правило, находит подтверждение при нейровизуализации, но это не всеобщее правило. В качестве примера приводится случай БКЯ у мужчины 50 лет с быстро прогрессирующей забывчивостью и аутопсийной верификацией диагноза, в то время как в картине МРТ были признаки перифокального отека и массивных изменений в окружающих областях [55].

В другом случае редкого заболевания с фатальным исходом у женщины 73 лет в течение 2 недель развивалось состояние спутанности, чему предшествовали переживания после недавней утраты супруга [56]. Среди симптомов отмечены поведенческие расстройства, зрительные галлюцинации, головокружение и падения, в неврологическом статусе — повышение рефлексов слева, походка с широко расставленными ногами, ин-

тенционный тремор в левой руке. В первоначальных анализах крови и на КТ/МРТ изменений обнаружено не было. С нарастанием массивной неврологической симптоматики возникло подозрение на БКЯ. Исследование ликвора обнаружило 14-3-3-белок, повышенное содержание s-100b-белка, на ЭЭГ двусторонние трехфазные периодические волны с замедлением основного ритма, что подтвердило диагноз БКЯ. По мнению авторов публикации случая, целесообразным считается проведение диффузионной МРТ.

Признается возможность обратимости быстро прогрессирующей деменции, которая может маскироваться под прионовую болезнь, что необходимо рассматривать в дифференциальной диагностике [57]. Помимо прионовой болезни, наиболее часто быстро прогрессируют случаи с атипичными проявлениями других нейродегенеративных заболеваний, курабельные аутоиммунные энцефалопатии, некоторые инфекции и новообразования. Артериовенозные фистулы в твердой мозговой оболочке также иногда могут вызвать быстро прогрессирующую деменцию. Указывается, что случаи с быстрым прогрессированием — от нескольких недель до нескольких месяцев — требуют другой дифференциальной диагностики, чем медленно прогрессирующие деменции, но тоже за малое количество лет. Ургентная оценка с использованием интенсивного тестирования и тщательного обследования считается в этих случаях обязательной.

Второе место после БКЯ в группе деменций с быстрым прогрессированием почти единодушно отводится *лобно-височной деменции* (ЛВД) и, прежде всего, ее поведенческому варианту [58–62]. Однако исследователи признают, что верификация диагноза ЛВД нередко следует за диагнозом психического заболевания, что искажает представление о скорости прогрессирования болезни [58, 63].

Проспективные и катamnестические исследования траектории заболевания при ЛВД обнаруживают значимость лобной фенокопии синдрома деменции для быстрого прогрессирования, несмотря на более медленное развитие мнестических расстройств и отсутствие изменений в картине нейровизуализации на начальных этапах [63]. Семейный анамнез, особенности мнестических расстройств и другие клинические характеристики признаются значимыми для прогноза прогрессирования ЛВД. Сравнивали паттерны когнитивного снижения и нейропсихиатрических расстройств у 204 больных поведенческим вариантом фронтопаретической деменции (ФТД) и сопоставимой группой 674 больных БА [58]. Результаты показали, что на ранней стадии (CDR 0,5) у больных ФТД более выражены нейропсихиатрические расстройства, нечувствительность к ошибкам, замедленные реакции, плохое выполнение теста называния, в то время как внимание, память и узнавание лиц с называнием более отчетливо нарушены у больных БА. Показатели тестов на прогрессирование когнитивного снижения (воспроизведение в памяти, зрительно-пространственные спо-

собности, отсутствие критики, семантическая беглость, беглость в дизайне, узнавание эмоций, счет, называние противоположного, синтаксическое построение речи, вербальные способности) на поздних стадиях ФТД значительно отличались от группы сравнения. Эти различия находят подтверждение в других исследованиях [60]. По мнению авторов, они отражают большую скорость во многом естественного прогрессирования ЛВД в сопоставлении с БА. Дефицит беглости письменной речи и более выраженная атрофия в двигательных отделах коры также рассматриваются в качестве предикторов быстрого прогрессирования ЛВД [62].

В другом исследовании изучали траекторию заболевания (средний срок катамнеза 3 года) при ЛВД в сравнении с другими заболеваниями [61]. Среди обследованных 34 больных ФТД, 28 — другими нейродегенеративными заболеваниями и 43 — с первичными психическими заболеваниями. У всех больных в позднем возрасте (45–75 лет) манифестировал лобный синдром. Определяли, как отличаются изменения клинических симптомов лобного и стереотипного поведения, общие и лобные когнитивные нарушения и социальная когнития. Лобные поведенческие синдромы (расторженность, апатия) нарастали при ЛВД, улучшались при психических заболеваниях и оставались стабильными при других нейродегенеративных заболеваниях. Общие и лобные симптомы когнитивного снижения наблюдались при ЛВД и других нейродегенеративных заболеваниях, но не при психических заболеваниях. По мнению авторов, траектория лобных поведенческих синдромов и лобных когнитивных симптомов может ограничивать поведенческий вариант ЛВД от других заболеваний.

В литературе приводится казуистика аномального для ЛВД темпа прогрессирования заболевания. Описан случай флуктуирующего течения и стагнации ЛВД [64]. Другой случай касается медленного прогрессирования ЛВД у женщины 86 лет, два брата которой умерли в состоянии деменции, а у нее самой в 55 лет развилась депрессия и личностные изменения, в последующем в течение 30 лет нарастало ухудшение когнитивности и функциональное снижение [65]. Анализы крови и МРТ не указывали на вторичный характер деменции. Случай отвечал критериям поведенческого варианта ФТД с медленным прогрессированием. Генетическое исследование подтвердило наличие мутации C9ORF72, сделав этот случай шестым в литературе. Нейропатологическая основа этого состояния на момент публикации неизвестна.

Деменция с тельцами Леви (ДТЛ) отличается от деменции при болезни Паркинсона (БПД) более быстрым прогрессированием, что связывают с наличием нарушений фазы сна с быстрыми движениями глаз в продромальной стадии болезни [66, 67]. Наличие продромальных симптомов, таких как вегетативные нарушения, зрительные дисфункции и поведенческие/психические симптомы, или данных о гипоперфузии/гипометаболизме помогает прогнозировать патофизиологический процесс.

Дополнительное проведение нейровизуализации, кардиальной сцинтиграфии и нейровизуализации переносчика дофамина поможет уточнению представлений о разнообразии клинического течения ДТЛ.

ДТЛ рассматривается как гетерогенное заболевание с большим разнообразием клинических проявлений, симптомов и течения. Изучение 81 случая с клиническим диагнозом ДТЛ позволило выделить три группы больных с различными проявлениями на инициальной стадии [68]. В последующем у них наблюдались три разных варианта прогрессирования заболевания. В первом кластере оказалось 46 больных с преобладанием когнитивных симптомов (в 95,7% случаев) на инициальном этапе и более длительным течением заболевания, чем у больных из других кластеров. Во втором кластере — 22 больных с преобладанием нейропсихиатрических симптомов (в 77,3% случаев) и более короткой длительностью заболевания от начала галлюцинаторных расстройств. В третьем кластере — 13 больных с преобладанием симптомов паркинсонизма и коротким период от начала симптомов паркинсонизма до деменции. Течение заболевания у больных второго и третьего кластеров характеризовалось быстрым развитием деменции.

Течение *сосудистой деменции* (СоД) в целом обнаруживает значительно большее клиническое разнообразие, чем БА и другие виды деменций позднего возраста. Это касается и скорости прогрессирования деменции [69]. При СоД возможна длительная стабилизация когнитивного снижения на одном уровне и даже временное улучшение когнитивных функций. Устойчиво представление о флуктуирующем изменении степени выраженности и ступенчатом нарастании деменции. Однако остается неясным, отличаются ли симптомы мягкой сосудистой деменции в случаях дальнейшего прогрессирования или стабилизации проявлений, так же как нет единства в понимании генеза симптомов деменции [70].

При исследовании динамики проявлений СоД чаще всего проводят сопоставление с течением болезни Альцгеймера. При СоД отмечается меньший дефицит памяти в начале заболевания, но более быстрое прогрессирование нарушения способности к счету, чем при БА и смешанной деменции. В дальнейшем становятся значимыми различия в темпе нарастании расстройств памяти при БА и так называемой смешанной деменции (БА с церебрально-сосудистым поражением), аналогичные тенденции отмечены и в отношении расстройств праксиса [71]. В современных исследованиях отмечается, что ступенчатое нарастание деменции более характерно для мультиинфарктной СоД, в то время как постепенное прогрессирование более типично для подкорковой СоД [72]. Авторы обращают внимание на то, что в случаях, включенных в РКИ, скорость прогрессирования СоД ниже вследствие надлежащей коррекции сосудистых факторов риска, в то время как в натуралистических исследованиях обнаруживает сходство с БА. Неуклонное прогрессирование

сосудистой деменции, по общему мнению, обусловлено сочетанием с альцгеймеровским нейродегенеративным поражением мозга [73, 74].

ОБСУЖДЕНИЕ И ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В обзоре научных публикаций рассмотрены основные направления клинических исследований различий в скорости прогрессирования деменций позднего возраста. Полученные данные формируют общее представление о вариативности клинических паттернов прогрессирования заболеваний при деменциях различной нозологической принадлежности, прежде всего нейродегенеративного генеза. Изложена история выделения так называемого «быстрого» и «медленного» прогрессирования и разработки методик отнесения к этим типам течения болезни. Несмотря на методические различия в количественных показателях скорости прогрессирования деменции, существование быстрого и медленного нарастания тяжести деменции признается практически всеми исследователями. Быстрое прогрессирование деменции не является редкостью и наблюдается при всех нозологических разновидностях деменции, но чаще при болезни Крейцфельда–Якоба, болезни Альцгеймера с ранним началом, лобно-височной деменции, деменции с тельцами Леви и некоторых формах сосудистой деменции. Клинические представления о паттернах прогрессирования деменции необходимы для совершенствования диагностических критериев и прогностических ориентиров, а также для дифференциальной диагностики заболеваний с картиной деменции.

Научная значимость результатов изучения клинических паттернов скорости прогрессирования деменции определяется тем, что они подтверждают гипотезу о различиях патогенетических механизмов, ответственных за скорость нарастания когнитивного снижения и функциональной несостоятельности [75].

Предпринятые в современных исследованиях попытки моделирование траектории заболевания с использованием так называемых «больших данных» (big data) способствуют выделению разных вариантов прогрессирования деменции, что может быть использовано при разработке дизайна исследований, требующих сопоставления клинических и биологических данных [76].

Более важным представляется консенсус в признании научной и практической важности изучения различий в течении заболевания, изменить ход которого пока не представляется возможным. Уже в самом начале формирования этого направления исследований указывалось, что эти различия по темпу прогрессирования деменции могут объяснять большую долю нонреспондеров в РКИ в лечебной группе, как у получающих плацебо. Учет этих данных признан критически важным для достижения сопоставимости сравниваемых групп [10, 75]. Предложено даже перед включением в РКИ предварительное 6-месячное наблюдение для определения скорости прогрессирования деменции [77].

Не требует специальных пояснений то, что представления о разнообразии темпа прогрессирования деменции необходимы как для индивидуального прогноза, так и для планирования объема и видов медико-социальной помощи больным деменцией и их семьям, а также группам риска в населении старших возрастных групп.

В части 2 обзора будут рассмотрены исследования роли различных клинических факторов, гипотетически влияющих на скорость прогрессирования деменции, и ассоциированных с ними характеристик заболевания.

Отдельный обзор предполагается посвятить рассмотрению научных исследований по проблеме прогностической значимости биологических маркеров прогрессирования деменции.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Гаврилова СИ. Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: проблемы и возможности. *Психиатрия*. 2014;61(01):5–12. Gavrilova SI. Approaches to preventive treatment of Alzheimer's disease: problems and possibilities. *Psychiatry*. 2014;61(01):5–12. (In Russ.).
2. Гаврилова СИ. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Обзор психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2018;(1):89–98. Gavrilova SI. Pre-dementia neurocognitive disorder: diagnostic and therapeutic aspects. *V.M. Bekhterev review of psychiatry and medical psychology*. 2018;(1):89–98. (In Russ.).
3. Bachurin SO, Gavrilova SI, Samsonova A, Barreto GE, Aliev G. Mild cognitive impairment due to Alzheimer disease: Contemporary approaches to diagnostics and pharmacological intervention. *Pharmacological Research*. 2018;129:216–226. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.11.021
4. Dubois B, Feldman HH, Jacova C et al. Advancing research diagnostic criteria for Alzheimer's disease: the IWG-2 criteria. *Lancet Neurol*. 2014;13(6):614–629. DOI: 10.1016/S1474-4422(14)70090-0
5. Jack C, Bennett DA, Blennow K, Carrillo MC, Feldman HH, Frisoni GB, Hampel H, Jagust WJ, Johnson KA, Knopman DS, Petersen RC, Scheltens P, Sperling RA, Dubois B. A/T/N: An unbiased descriptive classification scheme for Alzheimer disease biomarkers. *Neurology*. 2016;87(5):539–547. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002923
6. Jack CR, Bennet DA, Blennow K, Carillo MC, Dunn B, Haeberlein SB, Holtzman DM, Jagust W, Jessen F, Karlawish J, Liu E, Molinuevo JL, Montine T, Phelps C, Rankin KP, Rowe CC, Scheltens P, Siemers E, Snyder HM, Sperling R; Contributors NIA-AA Research Framework: Toward a biological definition of Alzheimer's disease. *Alzheimer Dement*. 2018;14:535–562. DOI: 10.1016/j.jalz.2018.02.018

7. Ashford JW, Schmitt FA. Modeling the Time-course of Alzheimer Dementia. *Current Psychiatry Reports*. 2001;3(1):20–28. DOI: 10.1007/s11920-001-0067-1
8. Villareal DT, Grant E, Miller JP, Storandt M, McKeel DW, Morris JC. Clinical outcomes of possible versus probable Alzheimer's disease. *Neurology*. 2003;61:661–667. DOI: 10.1212/wnl.61.5.661
9. Houttekier D, Cohen J, Bilsen J, Addington-Hall J, Onwuteaka-Philipsen BD, Deliens L. Place of Death of Older Persons with Dementia. A Study in Five European Countries. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2010;(58):751–756. DOI: 10.1111/j.1532-5415.2010.02771.x
10. Stern RG, Mohs RC, Davidson M, Schmeidler J, Silverman J, Kramer-Ginsberg E, Searcey T, Bierer L, Davis KL. A longitudinal study of Alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration. *Am. J. Psychiatry*. 1994;151(3):390–396. DOI: 10.1176/ajp.151.3.390
11. Chamberlain SR, Blackwell AD, Nathan PJ, Hammond G, Robbins TW, Hodges JR, Michael A, Semple JM, Bullmore ET, Sahakian BJ. Differential Cognitive Deterioration in Dementia: A Two Year Longitudinal Study. *J. Alzheimer's Dis.* 2011;24:125–136. DOI 10.3233/JAD-2010-100450
12. Canevelli M, Kelaiditi E, Del Campo N, Bruno G, Vellas B, Cesari M; ICTUSDSA group. Predicting the Rate of Cognitive Decline in Alzheimer Disease: Data From the ICTUS Study *Alzheimer Dis. Assoc Disord.* 2016;30(3):237–242. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000124
13. Ferrari C, Lombardi G, Polito C, Lucidi G, Bagnoli S, Piaceri I, Nacmias B, Berti V, Rizzuto D, Fratiglioni L, Sorbi S. Alzheimer's Disease Progression: Factors Influencing Cognitive Decline. *J. Alzheimer's Dis.* 2018;61(2):785–791. DOI: 10.3233/JAD-170665
14. Eldholm RS, Barca ML, Persson K, Knapskog AB, Kersten H, Engedal K, Selbæk G, Brækhus A, Skovlund E, Saltvedt I. Progression of Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study in Norwegian Memory Clinics. *J. Alzheimer's Dis.* 2018;61(3):1221–1232. DOI: 10.3233/JAD-170436
15. Henley DB, Dowsett SA, Chen YF, Liu-Seifert H, Grill JD, Doody RS, Aisen P, Raman R, Miller DS, Hake AM, Cummings J. Alzheimer's disease progression by geographical region in a clinical trial setting. *Alzheimer's Res. Ther.* 2015;7(1):43. DOI: 10.1186/s13195-015-0127-0
16. Braak H, Braak E. Neuropathological stageing of Alzheimer-related changes. *Acta Neuropathol.* 1991;82(4):239–59. DOI: 10.1007/bf00308809
17. Braak H, Del Tredici K. Potential Pathways of Abnormal Tau and α -Synuclein Dissemination in Sporadic Alzheimer's and Parkinson's Diseases. *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.* 2016;8(11):023630. DOI: 10.1101/cshperspect.a023630
18. Reisberg B, Ferris SH, Franssen EH, Shulman E, Montei-ro I, Sclan SG, Steinberg G, Kluger A, Torossian C, de Leon MJ, Laska E. I Mortality and Temporal Course of Probable Alzheimer's Disease: A 5-year Prospective Study. *Int. Psychogeriatrics*. 1996;8(2):291–3011.
19. Kua EH, Ho E, Tan HH, Tsoi C, Thng C, Mahendran R. The Natural History of Dementia. *Psychogeriatrics*. 2014;14(3):196–201. DOI: 10.1111/psyg.12053
20. Wimo A, Handels R, Winblad B, Black ChM, Johansson G, Salomonsson S, Eriksdotter M, Khandker RK. Quantifying and Describing the Natural History and Costs of Alzheimer's Disease and Effects of Hypothetical Interventions [published online ahead of print, 2020 May 4]. *J. Alzheimer's Dis.* 2020. DOI: 10.3233/JAD-191055
21. Doody RS, Massman P, Dunn JK. A Method for Estimating Progression Rates in Alzheimer's Disease. *Arch. Neurol.* 2001;58:449–453. DOI: 10.1001/archneur.58.3.449
22. Doody RS, Dunn JK, Huang E, Azher S, Katagi M. A method for estimating duration of illness in Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2004;17 (1–2):1–4. DOI: 10.1159/000074078;
23. Doody R, Pavlik V, Massman P, Kenan M, Yeh S, Powell S, Cooke N, Dyer C, Demirovic J, Waring S, Chan W. Changing patient characteristics and survival experience in an Alzheimer's center patient cohort. *Dement Geriatr. Cogn. Disord.* 2005;20(2–3):198–208. DOI: 10.1159/000087300
24. Doody RS, Pavlik V, Massman P, Rountree S, Darby E, Chan W. Predicting progression of Alzheimer's disease. *Alzheimer's Res. Ther.* 2010;2(1):2. DOI: 10.1186/alzrt25
25. Nagahama Y, Nabatame H, Okina T, Yamauchi H, Narita M, Fujimoto N, Murakami M, Fukuyama H, Matsuda M. Cerebral correlates of the progression rate of the cognitive decline in probable Alzheimer's disease. *Eur. Neurol.* 2003;50(1):1–9. DOI: 10.1159/000070851
26. Bhargava D, Weiner MF, Hynan LS, Diaz-Arrastia R, Lipton AM. Vascular disease and risk factors, rate of progression, and survival in Alzheimer's disease. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2006;19(2):78–82. DOI: 10.1177/0891988706286505
27. Barocco F, Spallazzi M, Concarì L, Gardini S, Pelosi A, Caffarra P. The Progression of Alzheimer's Disease: Are Fast Decliners Really Fast? A Four-Year Follow-Up. *J. Alzheimer's Dis.* 2017;57(3):775–786. DOI: 10.3233/JAD-161264
28. Kahle-Wroblewski K, Andrews JS, Belger M, Ye W, Gauthier S, Rentz DM, Galasko D. Dependence Levels as Interim Clinical Milestones Along the Continuum of Alzheimer's Disease: 18-Month Results from the GERAS Observational Study. *J. Prev. Alzheimer's Dis.* 2017;4(2):72–80. DOI: 10.14283/jpad.2017.2
29. Eldholm RS, Barca ML, Persson K, Knapskog A-B, Kersten H, Engedal K, Selbæk G, Brækhus A, Skovlund E, Saltvedt I. Progression of Alzheimer's Disease: A Longitudinal Study in Norwegian Memory Clinics. *J. Alzheimer's Dis.* 2018;61(3):1221–1232. DOI: 10.3233/JAD-170436

30. Liu-Seifert H, Siemers E, Selzler K, Sundell K, Aisen P, Cummings J, Raskin J, Mohs R. for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Correlation between Cognition and Function across the Spectrum of Alzheimer's Disease. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2016;3(3):138–144. DOI: 10.14283/jpad.2016.99
31. Liu-Seifert H, Siemers E, Sundell K, Mynderse M, Cummings J, Mohs R, Aisen P. Analysis of the Relationship of Cognitive Impairment and Functional Impairment in Mild Alzheimer's Disease in EXPEDITION 3. *J. Prev. Alzheimers Dis.* 2018;5(3):184–187. DOI: 10.14283/jpad.2018.22
32. Jutten RJ, Harrison J, de Jong FJ, Aleman A, Ritchie CW, Scheltens P, Sikkes SAM. A composite measure of cognitive and functional progression in Alzheimer's disease: Design of the Capturing Changes in Cognition study. *Alzheimers Dement. (N Y).* 2017;3(1):130–138. DOI: 10.1016/j.trci.2017.01.004
33. Green C. Modelling disease progression in Alzheimer's disease: a review of modelling methods used for cost-effectiveness analysis. *Pharmacoeconomics.* 2007;25(9):735–750. DOI: 10.2165/00019053-200725090-00003
34. Green C, Shearer J, Ritchie CW, Zajicek JP. Model-based economic evaluation in Alzheimer's disease: a review of the methods available to model Alzheimer's disease progression. *Value Health.* 2011;14(5):621–630. DOI: 10.1016/j.jval.2010.12.008
35. Budgeon CA, Murray K, Turlach BA, Baker S, Villemagne VL, Burnham SC; and for the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative Constructing longitudinal disease progression curves using sparse, short-term individual data with an application to Alzheimer's disease. *Stat. Med.* 2017;36(17):2720–2734. DOI: 10.1002/sim.7300
36. Franzmeier N, Koutsouleris N, Benzinger T, Goate A, Karch CM, Fagan AM, McDade E, Duering M, Dichgans M, Levin J, Gordon BA, Lim YY, Masters CL, Rosendor M, Fox NC, O'Connor A, Chhatwal J, Salloway S, Danek A, Hassenstab J, Schofield PR, Morris JC, Bateman RJ; Alzheimer's disease neuroimaging initiative (ADNI); Dominantly Inherited Alzheimer Network (DIAN), Ewers M. Predicting sporadic Alzheimer's disease progression via inherited Alzheimer's disease-informed machine-learning. *Alzheimers Dement.* 2020;16(3):501–511. DOI: 10.1002/alz.12032
37. Гаврилова СИ. Деменция В кн.: Руководство по гериатрической психиатрии, под ред. проф. С.И. Гавриловой. Москва: МЕДпресс-информ. 2020;424:34–106. Gavrilova S.I. Demenciya V kn.: Rukovodstvo po geriatricheskoy psixiatrii, pod red. prof. SI Gavrilovoj. Moskva: MEDprecs-inform. 2020;424:34–106. (In Russ.).
38. Будза ВГ, Воронина ЕО. О некоторых клинико-психопатологических особенностях сенильной деменции альцгеймеровского типа, протекающей в сочетании с сосудистой патологией мозга. *Психиатрия.* 2005;16(4):25–34.
39. Соколова ИВ, Сиденкова АП, Семке АВ. Комплексная диагностика и терапия деменций с бредом. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2016;90(1):54–59. Sokolova IV, Sidenkova AP, Semke AV. Kompleksnaja diagnostika i terapija demencij s bредом. *Sibirskij vestnik psixiatrii i narkologii.* 2016;90(1):54–59. (In Russ.).
40. Селезнева НД, Рощина ИФ. Комплексное катамнестическое клинико-психологическое исследование когнитивных особенностей психической деятельности у родственников первой степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера. *Психиатрия.* 2017;76(4):27–36. Selezneva ND, Roshchina IF. A comprehensive follow-up clinical and psychological study of cognitive features of mental activity in relatives of the first degree of relationship of patients with Alzheimer's disease. *Psychiatry.* 2017;76(4):27–36. (In Russ.).
41. Zhu XC, Tan L, Wang HF, et al. Rate of early onset Alzheimer's disease: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in Ann. Transl. Med. 2016;4(9):E4]. *Ann. Transl. Med.* 2015;3(3):38. DOI: 10.3978/j.issn.2305-5839.2015.01.19
42. Tanaka H, Hashimoto M, Fukuhara R, Ishikawa T, Yatabe Y, Kaneda K, Yuuki S, Honda K, Matsuzaki S, Tsuyuguchi A, Hatada Y, Ikeda M. Relationship between dementia severity and behavioural and psychological symptoms in early-onset Alzheimer's disease. *Psychogeriatrics.* 2015;15(4):242–247. DOI: 10.1111/psyg.12108
43. Yoon B, Shim YS, Park HK, Park SA, Choi SH, Yang DW. Predictive factors for disease progression in patients with early-onset Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2016;49(1):85–91. DOI: 10.3233/JAD-150462
44. Koskas P, Henry-Feugeas MC, Feugeas JP, Ou P, Drunat O. Factors of Rapid Cognitive Decline in Late Onset Alzheimer's Disease. *Curr. Aging Sci.* 2017;10(2):129–135. DOI: 10.2174/1874609810666170102143257
45. Staekenborg SS, Pijnenburg YA, Lemstra AW, Scheltens P, Vd Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *J. Alzheimers Dis.* 2016;53(1):135–142. DOI: 10.3233/JAD-151063
46. Pillai JA, Appleby BS, Safar J, Leverenz JB. Rapidly Progressive Alzheimer's Disease in Two Distinct Autopsy Cohorts. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(3):973–980. DOI: 10.3233/JAD-180155
47. Anuja P, Venugopalan V, Darakhshan N, Awadh P, Wilson V, Manoj G, Manish M, Vivek L. Rapidly progressive dementia: An eight years (2008–2016) retrospective study. *PLoS One.* 2018;(1):13 DOI: 10.1371/journal.pone.0189832

48. Shrestha R, Wuerz T, Appleby BS. Rapidly progressive young-onset dementias: neuropsychiatric aspects. *Psychiatr. Clin. North Am.* 2015;38(2):221–32. DOI: 10.1016/j.psc.2015.01.001;
49. Purkayastha D, Arathil P, Narayanan D. A Case of Rapidly Progressing Frontotemporal Dementia. *Indian J. Psychol. Med.* 2018;40(1):89–90. DOI: 10.4103/IJPSYM.IJPSYM_66_17
50. Studart Neto A, Soares Neto HR, Simabukuro MM, Solla DJF, Gonçalves MRR, Fortini I, Castro LHM, Nitrini R. Rapidly Progressive Dementia: Prevalence and Causes in a Neurologic Unit of a Tertiary Hospital in Brazil. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2017;31(3):239–243. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000170
51. Day GS, Musiek ES, Morris JC. Rapidly Progressive Dementia in the Outpatient Clinic: More Than Prions. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 2018;32(4):291–297. DOI: 10.1097/WAD.0000000000000276
52. Cadena Sanabria M, Ardila Baez M, Rueda Prada L. Status epilepticus and rapidly progressive dementia in an elderly woman. Sporadic Creutzfeldt–Jakob disease. *Rev. Esp. Geriatr. Gerontol.* 2015;50(2):103–104. DOI: 10.1016/j.regg.2014.10.009
53. Trikamji B, Hamlin C, Baldwin KJ A rare case of rapidly progressive dementia with elevated RT-QuIC and negative 14-3-3 and tau proteins. *Prion.* 2016;10(3):262–4. DOI: 10.1080/19336896.2016.1175698
54. Vita MG, Tiple D, Bizzarro A, Ladogana A, Colaizzo E, Capellari S, Rossi M, Parchi P, Masullo C, Pocchiari M. Patient with rapidly evolving neurological disease with neuropathological lesions of Creutzfeldt–Jakob disease, Lewy body dementia, chronic subcortical vascular encephalopathy and meningothelial meningioma. *Neuropathology.* 2017;37(2):110–115. DOI: 10.1111/neup.12343
55. Takkar A, Singla V, Modi M, Gupta V, Goyal MK, Lal V. Rapidly progressive dementia: an unusual cause. *Neuroradiol J.* 2017;30(4):336–338. DOI: 10.1177/1971400917706083
56. Klotz DM, Penfold RS. Low mood, visual hallucinations, and falls — heralding the onset of rapidly progressive probable sporadic Creutzfeldt–Jakob disease in a 73-year old: a case report. *J. Med. Case Rep.* 2018;12(1):128. DOI: 10.1186/s13256-018-1649-4
57. Geschwind MD. Rapidly Progressive Dementia. *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2):510–537. DOI: 10.1212/CON.0000000000000319
58. Devenney E, Bartley L, Hoon C, O'Callaghan C, Kumfor F, Hornberger M, Kwok JB, Halliday GM, Kiernan MC, Piguet O, Hodges JR. Progression in Behavioral Variant Frontotemporal Dementia: A Longitudinal Study. *JAMA Neurol.* 2015;72(12):1501–1509. DOI: 10.1001/jamaneurol.2015.2061
59. Tabbarah AZ, Robert Bell W, Sun M, Gelwan E, Pletnikova O, Hillis AE, Troncoso JC, Lin MT, Chen L. A rapidly progressive dementia case with pathological diagnosis of FTLD-UPS. *Acta Neuropathol.* 2016;132(2):309–311. DOI: 10.1007/s00401-016-1584-7
60. Ranasinghe KG, Rankin KP, Lobach IV, Kramer JH, Sturm VE, Bettcher BM, Possin K, Christine You S, Lamarre AK, Shany-Uri T, Stephens ML, Perry DC, Lee SE, Miller ZA, Gorno-Tempini ML, Rosen HJ, Boxer A, Seeley WW, Rabinovici GD1, Vossel KA, Miller BL Cognition and neuropsychiatry in behavioral variant frontotemporal dementia by disease stage. *Neurology.* 2016;86(7):600–610. DOI: 10.1212/WNL.0000000000002373
61. Reus LM, Vijverberg EG, Tijms BM, Kate MT, Gossink F, Krudop WA, Campo MD, Teunissen CE, Barkhof F, van der Flier WM, Visser PJ, Dols A, Pijnenburg YA. Disease trajectories in behavioural variant frontotemporal dementia, primary psychiatric and other neurodegenerative disorders presenting with behavioural change. *J. Psychiatr. Res.* 2018;104:183–191. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2018.07.014
62. Agarwal S, Ahmed RM, D'Mello M, Foxe D, Kaizik C, Kiernan MC, Halliday GM, Piguet O, Hodges JR. Predictors of survival and progression in behavioural variant frontotemporal dementia. *Eur. J. Neurol.* 2019;26(5):774–779. DOI: 10.1111/ene.13887
63. Gossink FT, Dols A, Kerssens CJ, Krudop WA, Kerklaan BJ, Scheltens P, Stek ML, Pijnenburg YA. Psychiatric diagnoses underlying the phenocopy syndrome of behavioural variant frontotemporal dementia. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2016;87(1):64–68. DOI: 10.1136/jnnp-2014-308284
64. Lim D, Aradhye S. A Case of Fluctuating and Stagnant Frontotemporal Dementia. *J. Am. Geriatr. Soc.* 2016;64(6):1380–1381. DOI: 10.1111/jgs.14173
65. Llamas-Velasco S, García-Redondo A, Herrero-San Martín A, Puertas Martín V, González-Sánchez M, Pérez-Martínez DA, Villarejo-Galende A. Slowly progressive behavioral frontotemporal dementia with C9orf72 mutation. Case report and review of the literature. *Neurocase.* 2018;24(1):68–71. DOI: 10.1080/13554794.2018.1428353
66. Fujishiro H, Nakamura S, Sato K, Iseki E. Prodromal dementia with Lewy bodies. *Geriatr. Gerontol. Int.* 2015;15(7):817–826. DOI: 10.1111/ggi.12466
67. Stephen N. Gomperts, Lewy Body Dementias: Dementia With Lewy Bodies and Parkinson Disease Dementia *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(2 Dementia):435–463. DOI: 10.1212/CON.0000000000000309
68. Morenas-Rodríguez E, Sala I, Subirana A, Pascual-Goñi E, Sánchez-Saudinós MB3, Alcolea D, Illán-Gala I3, Carmona-Iragui M, Ribosa-Nogué R, Camacho V, Blesa R, Fortea J, Lleó A. Clinical Subtypes of Dementia with Lewy Bodies Based on the Initial Clinical Presentation. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(2):505–513. DOI: 10.3233/JAD-180167
69. Zhang X, Su J, Gao C, Ni W, Gao X, Li Y, Zhang J, Lei Y, Gu Y Progression in Vascular Cognitive Impairment: Pathogenesis, Neuroimaging Evaluation, and

- Treatment. *Cell. Transplant.* 2019;28(1):18–25. DOI: 10.1177/0963689718815820
70. Magnusson H, Helgason T. The course of mild dementia in a birth cohort. *Int. J. Geriatric. Psychiatry.* 1993;(8):639–647. DOI: 10.1002/gps.930080804
71. Bowler JV, Eliasziw M, Steenhuis R, Munoz DG, Fry R, Merskey H, Hachinski VC. Comparative evolution of Alzheimer disease, vascular dementia, and mixed dementia. *Arch. Neurol.* 1997;54(6):697–703. DOI: 10.1001/archneur.1997.00550180021007
72. Khan A, Kalaria RN, Corbett A, Ballard C. Update on Vascular Dementia. *J. Geriatr. Psychiatry Neurol.* 2016;29(5):281–301. DOI: 10.1177/0891988716654987
73. Yang Y, Fuh J-L, Mok VCT. Vascular contribution to cognition in stroke and Alzheimer's disease. *Brain Science Advance.s* 2018,4(1):39–48. <https://DOI.org/10.26599/BSA.2018.9050001>
74. Rohde TD, Gaynor E, Large M, Mellon L, Hall P, Brewer L, Bennett K, Williams D, Dolan E, Callaly E, Hickey A. The Impact of Cognitive Impairment on Post-stroke Outcomes: A 5-Year Follow-Up. *J. Geriatr. Psychiatry. Neurol.* 2019;32(5):275–281. <https://DOI.org/10.1177/0891988719853044>
75. Thalhauser CJ, Komarova NL. Alzheimer's disease: rapid and slow progression. *J.R. Soc Interface.* 2012;9(66):119–126. DOI: 10.1098/rsif.2011.0134
76. Baker E, Iqbal E, Johnston C, Broadbent M, Shetty H, Stewart R, Howard R, Newhouse S, Khondoker M, Dobson RJB. Trajectories of dementia-related cognitive decline in a large mental health records derived patient cohort. *PLoS One.* 2017;12(6):178–562. DOI: 10.1371/journal.pone.0178562
77. Jia J, Gauthier S, Pallotta S, Ji Y, Wei W, Xiao S, Peng D, Guo Q, Wu L, Chen S, Kuang W, Zhang j, Wei C, Tang Y. Consensus-based recommendations for the management of rapid cognitive decline due to Alzheimer's disease. *Alzheimer dement.* 2017;13(5):592–597. DOI: 10.1016/j.jalz.2017.01.007

Сведения об авторе

Михайлова Наталия Михайловна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-0184-016X
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Information about the authors

Nataliya M. Mikhaylova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-0184-016X
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Михайлова Наталия Михайловна/Nataliya M. Mikhaylova
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Дата поступления 29.05.2020
Received 29.05.2020

Дата рецензии 19.06.2020
Revised 19.06.2020

Дата принятия 23.06.2020
Accepted for publication 23.06.2020

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-121-125>

Российская научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода»

Магай А.И., Солохина Т.А., Копейко Г.И.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия

ИНФОРМАЦИЯ

121

Резюме

Цель: подведение итогов Российской научно-практической конференции с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода», состоявшейся в Москве 12 марта 2020 г. и организованной ФГБНУ «Научный центр психического здоровья» совместно с организациями-партнерами. **Обсуждение:** на конференции были доложены результаты отечественных и зарубежных исследований по семейной профилактике расстройств поведения, представлен опыт проведения реабилитационных программ в психиатрии и наркологии, рассматривались вопросы взаимодействия мультидисциплинарной команды специалистов в реализации биопсихосоциодуховного подхода в профилактике расстройств поведения. **Заключение:** внедрение в деятельность психиатрических и наркологических учреждений, а также НКО программ и методов качественной семейно-ориентированной помощи пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения, в том числе на базе традиционных духовных ценностей, позволит повысить качество и эффективность оказываемой психиатрической и наркологической помощи.

Ключевые слова: биопсихосоциодуховный подход; семейно-ориентированный подход; психические нарушения; расстройства поведения; профилактика; межведомственное взаимодействие.

Для цитирования: Магай А.И., Солохина Т.А., Копейко Г.И. Российская научно-практическая конференция с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода». *Психиатрия*. 2020;18(3):121–125. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-121-125>

Конфликт интересов отсутствует

Russian Scientific and Practical Conference with International Participation “Prevention of Behavioral Disorders: Family Aspect of Biopsychosocial-Spiritual Approach”

Magay A.I., Solokhina T.A., Kopeyko G.I.
FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russia

INFORMATION

Summary

Purpose: summing up the results of the Russian scientific-practical conference with international participation “Prevention of Behavioral Disorders: The Family Aspect of Biopsychosocial-Spiritual Approach”, held in Moscow on March 12, 2020 and organized by the Scientific Center for Mental Health FSBSI together with partner organizations. **Results and discussion:** at the conference the results of domestic and foreign studies on family prevention of behavioral disorders were reported, experience in conducting rehabilitation programs in psychiatry and narcology was presented, issues of the interaction of a multidisciplinary team of specialists in the implementation of a biopsychosocial and spiritual approach in the prevention of behavior disorders were discussed. **Conclusion:** the introduction of programs and methods of high-quality family-oriented care for patients with mental and behavioral disorders, including those based on traditional spiritual values, into the activities of psychiatric and narcological institutions and institutions, as well as NGOs, will improve the quality and effectiveness of psychiatric and narcological assistance.

Keywords: biopsychosocial and spiritual approach; family-oriented approach; mental disorders; behavioral disorders; prevention; interagency collaboration.

For citation: Magay A.I., Solokhina T.A., Kopeyko G.I. Russian Scientific and Practical Conference with International Participation “Prevention of Behavioral Disorders: Family Aspect of Biopsychosocial-Spiritual Approach”. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(3):121–125. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2020-18-3-121-125>

There is no conflict of interest

Значительным событием для профессионалов, работающих в сфере психического здоровья, стало проведение Российской научно-практической конференции с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода».

Вопросам профилактики расстройств поведения посвятили свои труды многие исследователи, среди которых нельзя не отметить идеолога и автора научных и практических основ психопрофилактики и психогигиены в нашей стране Л.М. Розенштейна, отечественных ученых М.М. Кабанова, Д.Е. Мелехова, И.Я. Гуровича, сотрудника ФГБНУ НЦПЗ профессора В.С. Ястребова и многих других специалистов, заложивших основы профилактического и реабилитационного направлений в психиатрии. Разработка системы профилактики в области охраны психического здоровья является важнейшей задачей, которую ставит перед собой Всемирная организация здравоохранения. По мнению специалистов ВОЗ, национальная политика в области охраны психического здоровья должна включать в себя не только лечение психических расстройств, но и затрагивать более широкие медико-социальные аспекты. При этом важно, чтобы в разработке программ по укреплению психического здоровья принимали участие организации и специалисты как государственного, так и негосударственного секторов. Помимо сектора здравоохранения к решению этих вопросов могут быть привлечены такие секторы общественного устройства, как образование, трудоустройство, правосудие, транспорт, окружающая среда, жилищное строительство, социальное обеспечение, конфессиональные учреждения.

Проведение конференции стало результатом межсекторного взаимодействия представителей государственных медицинских учреждений и общественных организаций в области охраны психического здоровья, о чем свидетельствует участие в ее организации Российского общества психиатров и ФГБНУ «Научный центр психического здоровья». Соорганизаторами конференции выступили Межрегиональное общественное движение в поддержку семейных клубов трезвости, кафедра наркологии Российской медицинской академии непрерывного профессионального образования, Союз охраны психического здоровья, региональная благотворительная общественная организация «Семья и психическое здоровье», Общественный совет по вопросам психического здоровья при главном специалисте-психиатре Минздрава Российской Федерации.

Научная программа Российской научно-практической конференции включала пленарное заседание и научные секции, а также мастер-класс и рабочее совещание. На конференции обсуждались актуальные проблемы психиатрии, психотерапии, психологии, эпидемиологии и наркологии в отечественных и зарубежных исследованиях с акцентом на биопсихосоциодуховный подход в осмыслении расстройств поведения в психиатрии и наркологии. При этом особое место

было уделено семейно-ориентированному подходу в профилактических и реабилитационных программах. Широко был представлен опыт семейных духовно-ориентированных программ и психообразовательных технологий в семейной профилактической работе для больных с расстройствами поведения. Заслушано более 30 устных докладов, в сборник публикаций включено более 45 тезисов.

В конференции приняли участие свыше 150 человек, среди которых были специалисты из России, Сербии, Узбекистана. В ходе конференции на одной дискуссионной площадке смогли обсудить актуальные проблемы в сфере семейной профилактики психиатры, наркологи, психотерапевты, психологи, организаторы здравоохранения, социальные работники, педагоги, клинические ординаторы и аспиранты, студенты и магистранты, представители общественных организаций и волонтеры, оказывающие помощь людям с проблемами расстройств поведения, а также клирики Русской православной церкви и студенты духовных школ, заинтересованные в развитии семейно-ориентированной профилактики. Для всех участников мультидисциплинарная конференция стала хорошей возможностью для взаимного общения и обмена опытом.

С приветствиями к участникам при открытии конференции обратились директор ФГБНУ НЦПЗ, д.м.н., профессор Т.П. Ключник, президент «Союза охраны психического здоровья» врач-психиатр Н.В. Треушников, руководитель отдела организации психиатрических служб ФГБНУ НЦПЗ, председатель правления РБОО «Семья и психическое здоровье», председатель Общественного совета по вопросам психического здоровья при главном психиатре Минздрава РФ, д.м.н. Т.А. Солохина, старший научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ, председатель правления Межрегионального общественного движения в поддержку семейных клубов трезвости и клирик храма Ризоположения на улице Донской в Москве протоиерей Алексей Бабурин.

Выступавшие указали на важность накопления опыта в области профилактики психических расстройств, что оказывает благотворное влияние на развитие системы профилактики расстройств поведения, а также подчеркнули значимость мультидисциплинарного подхода и сотрудничества широкого круга российских и зарубежных специалистов по фундаментальным и прикладным аспектам семейной профилактики расстройств поведения и болезней зависимости на основе биопсихосоциодуховного подхода.

В своем обращении к участникам конференции директор ФГБНУ НЦПЗ Татьяна Павловна Ключник обратила внимание на вектор развития психиатрической науки в последние десятилетия, который направлен на освоение новых областей знаний и овладение эффективными технологиями в реабилитации и профилактике. Современные исследования мультидисциплинарной группы специалистов не ограничиваются только лишь медико-социальной стороной проблемы, но также включают в себя последние достижения в области

пастырской психиатрии. Особое внимание Т.П. Ключник обратила и на место семьи в комплексной системе помощи, так как в случае успешной социальной поддержки со стороны ближайшего окружения бывает более выражен благоприятный исход любого лечения. В то же время в разработке эффективных программ профилактики и реабилитации необходимо учитывать результаты последних достижений в области нейробиологических исследований. Так, показатели биологических маркеров могут быть использованы для объективизации состояния пациента как в болезни, так и в ремиссии.

В тематике пленарных докладов были представлены исследования по ключевым направлениям профилактики расстройств поведения в психиатрии и наркологии с учетом зарубежного опыта на основе биопсихосоциодуховного подхода.

На пленарном заседании с развернутым докладом «Врачевание аддикций: биопсихосоциодуховный подход» выступил старший научный сотрудник ФГБНУ НЦПЗ, протоиерей Алексей Бабурин. В своем докладе он рассказал об основных этапах становления духовно-ориентированного семейного подхода при оказании помощи людям с аддиктивными расстройствами в России в конце XX и начале XXI века.

В дистанционном докладе профессора Высшей школы социологии из Белграда (Сербия), MD Петара Настасича «Семейная терапия алкоголизма: опыт “Белградской школы аддиктологии”» был представлен опыт помощи семье в решении проблем зависимого поведения. В своем выступлении профессор П. Настасич рассказал об этапах становления белградской модели семейной терапии зависимостей.

С докладом «Семья и психическое заболевание: проблемы, ресурсы, профессиональная помощь» выступила д.м.н. Т.А. Солохина. В своем сообщении она в историческом аспекте проанализировала основные концепции и подходы к изучению семьи, в которую вторглось тяжелое психическое заболевание. Автор доклада остановилась на психосоциальной, медицинской, биопсихосоциальной и биопсихосоциодуховной моделях развития и лечения психических заболеваний, отметила связь дисфункционального стиля общения в семье с рецидивами у больных шизофренией, а также остановилась на других факторах, влияющих на течение этого заболевания. Докладчик подробно осветила социально-психологические и экономические последствия, возникающие в семьях пациентов, а также обсудила ресурсы семьи, помогающие ее членам адаптироваться в трудной ситуации.

Т.А. Солохина остановилась на духовном подходе в лечении больных и поддержке членов семьи, включающем ценностно-смысловую сферу жизни, формирующую ее смыслы и цели.

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения признана четырехкомпонентная биопсихосоциодуховная модель наркологических расстройств, эта модель применима и к психиатрии,

поскольку предоставляет значительные ресурсы для преодоления сложившейся тяжелой ситуации. Докладчик отметила, что духовность является ключевой, базисной матрицей личности человека, определяющей стратегии его поведения в тех или иных жизненных ситуациях, формирующей смыслы и цели жизнедеятельности человека и регулирующие способы их достижения. В докладе был представлен отечественный и зарубежный опыт в оказании психологической и психотерапевтической помощи семьям психически больных, продемонстрирована эффективность различных моделей помощи, разработанных зарубежными и отечественными специалистами, в том числе сотрудниками ФГБНУ НЦПЗ и специалистами РБОО «Семья и психическое здоровье».

В завершении своего выступления Т.А. Солохина отметила, что увеличение влияния семьи на процесс лечения пациента является стратегическим направлением повышения его эффективности. Учитывая вышесказанное, помощь семье должна в обязательном порядке входить в реабилитационные программы психиатрических учреждений, при этом значительную помощь и поддержку могут оказывать общественные/некоммерческие организации. Работа в этом направлении, подчеркнула докладчик, проводится во многих психиатрических больницах и диспансерах, а также в НКО.

Завершилось пленарное заседание выступлением заведующего дневным стационаром ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ, президента межрегиональной общественной организации «Клуб психиатров (Психиатрия: нить Ариадны)», к.м.н. А.Л. Шмиловича с докладом «Современные технологии психопрофилактики и психопросвещения населения». В докладе был продемонстрирован ряд масштабных программ и проектов, направленных на профилактику психических заболеваний в разных возрастных группах населения (школьники, студенты, трудоспособное население), дестигматизацию и трудоустройство психически больных людей. А.Л. Шмилович ознакомил участников конференции с такими важными проектами, как Московский фестиваль творчества людей с особенностями психического развития «Нить Ариадны», который в 2020 г. должен был проходить уже в 6 раз, Национальный чемпионат профессионального мастерства среди людей с инвалидностью «Абилимпикс», психопросветительский проект «Сказать не могу молчать», который практически в постоянном режиме проводится в г. Москве силами специалистов ГБУЗ ПКБ № 1 им. Н.А. Алексеева ДЗМ, другими учреждениями и НКО. А.Л. Шмилович отметил, что проведение психообразовательных и психопросветительских мероприятий в рамках комплексных профилактических программ пациентов, членов их семей и населения страны является залогом успешности качества оказываемой психиатрической помощи в целом.

На секционном заседании «Семейный аспект в профилактике расстройств поведения в психиатрии:

био психосоциодуховный подход» под председательством д.м.н. Т.А. Солохиной (ФГБНУ НЦПЗ) и д.м.н. А.Г. Головиной (ФГБНУ НЦПЗ) обсуждался широкий круг вопросов, возникающих в семьях детей и подростков, страдающих хроническими психическими заболеваниями (д.м.н., профессор Н.А. Мазаева и д.м.н. А.Г. Головина), помощь им в условиях амбулаторной службы (к.м.н. О.П. Шмакова, О.В. Овсянникова), в том числе опыт применения семейно-системного подхода в профилактике рецидивов расстройств пищевого поведения у этого контингента пациентов (А.А. Абрамова, Е.С. Попиль, Е.А. Гордеева).

Были рассмотрены вопросы межведомственной системы психологической помощи населению как пространства для формирования био психосоциодуховной организации человека, семьи и общества, разработанной Министерством по делам молодежи Республики Татарстан (канд. психол. наук В.В. Герасимова), роли семьи, ее ресурсов, духовности и потребностей (д.м.н., профессор А.М. Карпов, канд. психол. наук В.В. Герасимова).

В ходе работы секции освещалась проблема подростковых самоубийств (Ю.В. Северина, А.А. Ильина) и особенности оказания психиатрической помощи подросткам с суицидальным поведением на основе био психосоциального подхода с участием семьи больного (д.м.н., профессор А.В. Худяков и А.Л. Лебедева). Были заслушаны доклады об опыте оказания комплексной био психосоциальной помощи больным эпилепсией (к.м.н. Н.Г. Токарева), а также подходы к психотерапии в группах формирования детско-родительских отношений (д.м.н. Л.О. Пережогин). Обсуждалась проблема эмоционально-личностных расстройств у родственников, осуществляющих уход за пациентами с болезнью Альцгеймера (д.м.н. Н.Д. Селезнева, канд. психол. наук И.Ф. Рощина).

На секционном заседании «Семейный аспект в профилактике расстройств поведения в наркологии: био психосоциодуховный подход» под председательством протоиерея А.Н. Бабурина (ФГБНУ НЦПЗ) и к.м.н. Е.А. Соборниковой (ФГБОУ ДПО РМАНПО) обсуждались разнообразные вопросы профилактики и реабилитации среди наркологических больных, имеющих в том числе и коморбидную патологию, и членов их семей.

На секционном заседании были рассмотрены вопросы своевременной диагностики и профилактики интернет-зависимого поведения у подростков (д.м.н. В.Л. Малыгин), основные тенденции потребления ПАВ среди подростков в России (д.м.н. Е.С. Скворцова), а также роль импринга в наркологии (д.м.н. Е.М. Новиков, к.м.н. Е.С. Соболев, А.А. Пархоменко).

Были сделаны сообщения о помощи семье в преодолении деструктивных стереотипов семейного взаимодействия по методу формирования личностной саморегуляции (к.м.н. Е.А. Соборникова), о семейной профилактике аддиктивного поведения у детей (к.м.н. И.Ю. Машкова, к.м.н. Е.В. Семакова). Проведены глубокие исследования комплексной медицинской реабили-

тации в парадигме био психосоциодуховного подхода в лечении аддиктивных и личностных расстройств (канд. психол. наук Ж.В. Береза) и взаимосвязи рефлексии и регуляции эмоций у лиц в ситуации созависимости (А.А. Бердичевский).

Среди обсуждаемых тем по духовно-ориентированному подходу в профилактике зависимого поведения необходимо отметить доклады о духовно-нравственных, социокультурных и психологических причинах формирования алкогольной зависимости из опыта семейного консультирования (канд. психол. наук И.Н. Мошкова), о духовном компоненте в семейной реабилитации на базе био психосоциодуховного подхода (Н.В. Устинов).

На секции были заслушаны доклады о различных аспектах работы программы семейной профилактики расстройств поведения в наркологии на базе семейных клубов трезвости. Выступающие говорили о месте семейных клубов трезвости в профилактических и реабилитационных программах в психиатрии и наркологии (канд. психол. наук Г.В. Гусев), был приведен опыт работы программы у больных с коморбидной патологией (А.И. Магай), рассматривались аспекты подготовки руководителей терапевтических сообществ (А.А. Горячева).

Как видно из перечисления состоявшихся на секциях докладов, конференция превратилась в большое мероприятие с международным участием, на котором был представлен российский и международный опыт био психосоциодуховного подхода в сфере охраны психического здоровья с акцентом на роль семьи в профилактике и лечении психических расстройств и расстройств поведения у наркологических больных, включая достижения психиатрии, психотерапии, психологии, социологии и др. Из-за насыщенности программы секции остановиться подробно на всех докладах невозможно.

По мнению участников конференции, результатом прошедшего события стало накопление опыта профилактической работы с семьями, имеющими расстройства поведения, в мультидисциплинарном профессиональном сообществе в традиции био психосоциодуховного подхода; объединение волонтеров и специалистов в области семейной профилактики расстройств поведения и создание профессионального сообщества, ориентированного на помощь семье в условиях разнообразия подходов и форм сотрудничества (государство-церковь-общество); внедрение в деятельность психиатрических учреждений и НКО программ и методов качественной семейно-ориентированной помощи семьям с расстройствами поведения на базе традиционных духовных ценностей; анализ моделей и разработка технологий мультидисциплинарного взаимодействия врачей, психологов, социальных работников и представителей конфессиональных организаций для улучшения качества профилактической помощи и реабилитации в семьях людей с расстройствами поведения.

В завершение конференции участники высказали заинтересованность в продолжении научного сотрудничества и проведении подобных форумов в дальнейшем. Оргкомитет конференции выражает благодарность директору ФГБНУ НПЦЗ, профессору, д.м.н. Т.П. Ключник и сопредседателям конферен-

ции в плодотворной работе и многогранной помощи, оказанной в процессе подготовки и проведения Российской научно-практической конференции с международным участием «Профилактика расстройств поведения: семейный аспект биопсихосоциодуховного подхода».

Сведения об авторах

Магай Андрей Игоревич, младший научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0001-9395-4660

E-mail: andrey.magay@ncpz.ru

Солохина Татьяна Александровна, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0003-3235-2476

E-mail: tsolokhina@live.ru

Копейко Григорий Иванович, кандидат медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Россия, ORCID ID 0000-0002-8580-9890

E-mail: gregory_kopeyko@mail.ru

Information about the authors

Andrei I. Magay, Junior Researcher, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0001-9395-4660

E-mail: andrey.magay@ncpz.ru

Tatyana A. Solokhina, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0003-3235-2476

E-mail: tsolokhina@live.ru

Gregory I. Kopeyko, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre" Moscow, Russia, ORCID ID 0000-0002-8580-9890

E-mail: gregory_kopeyko@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Магай Андрей Игоревич/Andrey I. Magay

E-mail: andrey.magay@ncpz.ru

