

ISSN 1683-8319 (print)
ISSN 2618-6667 (online)

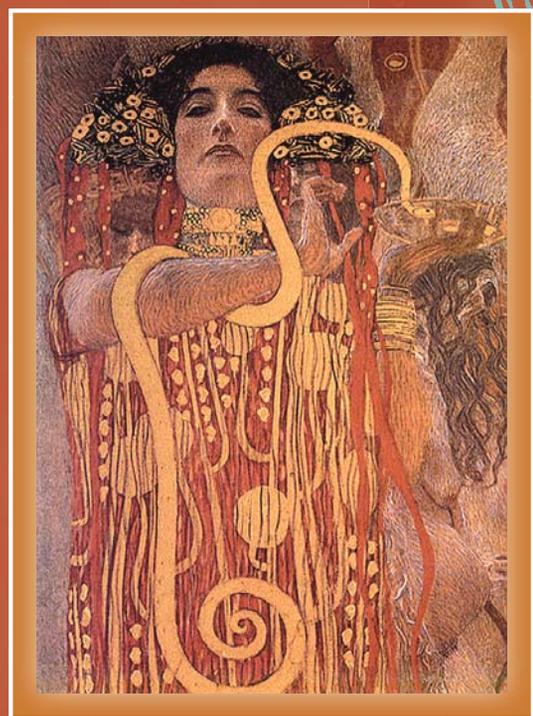
ПСИХИАТРИЯ

PSIKHIATRIYA

PSYCHIATRY

(MOSCOW)

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ
SCIENTIFIC AND PRACTICAL JOURNAL



ПСИХОПАТОЛОГИЯ,
КЛИНИЧЕСКАЯ
И БИОЛОГИЧЕСКАЯ
ПСИХИАТРИЯ

КЛИНИЧЕСКАЯ
ПСИХОЛОГИЯ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ

Том 19-№2-2021

Церебролизин®

ВОЗВРАЩАЕТ К ЖИЗНИ, ВОССОЕДИНЯЯ НЕЙРОНЫ

ИНСУЛЬТ
ЧМТ
КОГНИТИВНЫЕ
РАССТРОЙСТВА

ВЕРНОЕ РЕШЕНИЕ. БОЛЬШИЕ ПЕРЕМЕНЫ.



- Улучшает двигательные и когнитивные функции после инсульта и черепно-мозговой травмы¹⁻⁵
- Улучшает когнитивные функции при сосудистых и нейродегенеративных заболеваниях головного мозга^{6,7}
- Снижает частоту развития постинсультной депрессии¹

Церебролизин® (Cerebrolysin®) РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: П N013827/01 Раствор для инъекций. **СОСТАВ:** 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина (комплекс пептидов, полученных из головного мозга свиньи). **ПОКАЗАНИЯ:** болезнь Альцгеймера; синдром деменции различного генеза; хроническая цереброваскулярная недостаточность; ишемический инсульт; травматические повреждения головного и спинного мозга; задержка умственного развития у детей; гиперактивность и дефицит внимания у детей; эндогенная депрессия, резистентная к антидепрессантам (в составе комплексной терапии). **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ:** тяжелая почечная недостаточность; эпилептический статус; индивидуальная непереносимость. **С ОСТОРОЖНОСТЬЮ** применяют препарат при аллергических диатезах и заболеваниях эпилептического характера. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ:** применяется парентерально (внутримышечно, внутривенно (струйно, капельно)). Дозы и продолжительность лечения зависят от характера и тяжести заболевания, а также от возраста больного. Могут быть проведены повторные курсы. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ:** при чрезмерно быстром введении: редко – ощущение жара, потливость, головокружение и др.; очень редко: повышенная индивидуальная чувствительность, аллергические реакции и др. Полный перечень побочных эффектов указан в инструкции по медицинскому применению. **ПРОИЗВОДИТЕЛЬ:** EVER Neuro Pharma, GmbH, A-4866 Унтеррах, Австрия. **Полная информация представлена в инструкции по медицинскому применению.**

1. Muresanu D.F., Heiss W.D., Hoernberg V., Guekht A. et al. Stroke 2016 Jan; 47(1):151–159; 2. Ladurner G., Kalvach P., Moessler H. J Neural Transm 2005; 112(3): 415–428; 3. Chen C.C., Wei S.T., Tsai S.C., Chen X.X., Cho D.Y. Br J Neurosurg. 2013 Dec; 27(6):803–7; 4. König P., Waanders R. et al. et al. J Neurol Neurochir Psychiatr 2006;7(3):12–20; 5. Muresanu D.F., Ciurea A.V., Gorgan R.M. CNS Neurol Disord Drug Targets 2015;14(5):587–99; 6. Guekht A.B., Moessler H., Novak P.H., Gusev E.I., J Stroke Cerebrovasc Dis. 2011 Jul-Aug;20(4):310–318; 7. Gauthier S., Proano J.V., Jia J. et al., Dement Geriatr Cogn Disord. 2015;Vol. 39, no. 5–6:332–347

**Quality from
Austria.**

Trusted partner for
over 2 million
patients.



ООО «ЭВЕР Нейро Фарма»
107061, Москва, Преображенская пл., дом 8
Телефон: +7 (495) 933 87 02

Факс: +7 (495) 933 87 15
E-mail: info.ru@everpharma.com
http://cerebrolysin.ru

При возникновении любых неблагоприятных последствий применения препарата, необходимо обратиться к лечащему врачу или в офис компании
Телефон: +7 (969) 051 01 53 E-mail: drugsafety.ru@everpharma.com

Информация предназначена для специалистов здравоохранения. CERE/RUS/2020/02/385

Психиатрия Psychiatry (Moscow)

научно-практический журнал
Scientific and Practical Journal

Psikhiatriya



А.А. Шюркоте

Главный редактор

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

Зам. гл. редактора

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

Отв. секретарь

Л.И. Абрамова, д. м. н., ФГБУ «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., ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

С.И. Гаврилова, проф., д. м. н., ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

С.Н. Ениколопов, к. п. н., ФГБУ «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 «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

С.В. Иванов, проф., д. м. н., ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

А.Ф. Изнак, проф., д. б. н., ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

В.В. Калинин, проф., д. м. н., ФГБУ «ФМИЦ ПН» МЗ РФ (Москва, Россия)

Д.И. Кича, проф., д. м. н., Медицинский институт РУДН (Москва, Россия)

Г.И. Копейко, к. м. н., ФГБУ «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)

Е.В. Макушкин, проф., д. м. н., ФГБУ «ФМИЦ ПН 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., ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

Н.Г. Незнанов, проф., д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

Г.П. Пантелеева, проф., д. м. н., ФГБУ «Научный центр психического здоровья»

(Москва, Россия)

М.А. Самушия, проф., д. м. н., «Центральная государственная медицинская академия»

(Москва, Россия)

Н.В. Семенова, д. м. н., ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ (Санкт-Петербург, Россия)

А.П. Сиденкова, д. м. н., Уральский государственный медицинский университет МЗ РФ (Екатеринбург, Россия)

Н.В. Симашкова, д. м. н., ФГБУ «Научный центр психического здоровья» (Москва, Россия)

А.Б. Смудевич, академик РАН, проф., д. м. н., ФГБУ «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. Бутрос, проф., Государственный университет Уэйна (Детройт, США)

П.Дж. Верхаген, проф., д. м. н., Голландское центральное психиатрическое учреждение (Хардервейк, Нидерланды)

А.Ю. Клинтцова, 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.), "V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" (St. Petersburg, Russia)

S.V. Ivanov, Prof., Dr. of Sci. (Med.), "Mental Health Research Centre" (Moscow, Russia)

A.F. Iznak, 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)

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.), "V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" (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)

N.V. Semenova, Dr. of Sci. (Med.), "V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology" (St. Petersburg, 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. Smudovich, 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, Prof., Dr. of Sci. (Med.), GGz Centraal Mental Instiution (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. Skugarovsky, Prof., Dr. of Sci. (Med.), Belarusian State Medical University (Minsk, Belarus)

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. Chereshkova

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, Kievskoe 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 1st half of 2021

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.elibrary.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 «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 «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

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 1-е полугодие 2021 г.

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

Журнал представлен в Российском индексе научного цитирования (www.elibrary.ru).

Электронную версию архива журнала вы можете заказать на сайте Научной электронной библиотеки — www.elibrary.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 14.05.2021

Формат 60×90/8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

contents

Psychopathology, Clinical and Biological Psychiatry

- Mental Disorders Associated with the Abuse of Synthetic Cannabinoids (Spices)**
Bokhan N.A., Selivanov G.Yu., Salnikov A.A., Blonsky K.A. 6
- Clinical and Dynamic Features and Prognostic Value of Non-Cognitive Psychopathological Symptoms in Mild Cognitive Impairment (MCI)**
Serdyuk O.V., Sidenkova A.P., Khiliuk D.A. 17
- Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum**
Zozulya S.A., Omelchenko M.A., Sarmanova Z.V., Migalina V.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P. 29
- Electroencephalographic Markers of Depressive Disorders Resistance to Pharmacotherapy and Determination of a Possible Approach to Individual Prognosis of Therapy Effectiveness**
Galkin S.A., Vasilieva S.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A. 39
- The State of Monoamine Activity in Children with Tyc Hyperkinesia and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)**
Gasanov R.F., Makarov I.V., Emelina D.A. 46
- The Relationships of Neurobiological and Immune Variables in Patients with Epilepsy: The Role of Alexithymia**
Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Subbotin K.Y., Sokolova L.V., Fedorenko E.A. 55
- Neurophysiological Subtypes of Depressive Disorders**
Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A. 63
- Background and Expectations for Reorganizing Mental Health Services for Children and Adolescents**
Bebchuk M.A., Lyapina E.S., Gimranova E.A., Bogdan I.V., Gurylina M.V., Chistyakova D.P. 77

Scientific Reviews

- Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1**
Gavrilova S.I., Safarova T.P. 87
- Understanding of "Feeling" and "Self-Consciousness" on the Border of the XIX-XX Centuries and M. Loewy's Concept of Depersonalization**
Pyatnitskiy N.Yu. 104

Jubilee

- Academician Anatoliy Boleslavovich Smulevich** 116

Information

- Book Review: "Titans of psychiatry of the twentieth century" by P.V. Morozov, R.A. Bekker, Yu.V. Bykov**
Romanov D.V. 118

СОДЕРЖАНИЕ



Психопатология, клиническая и биологическая психиатрия

Психические расстройства, ассоциированные со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами) Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Сальников А.А., Блонский К.А.	6
Клинико-динамические особенности и прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Хилюк Д.А.	17
Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П.	29
Электроэнцефалографические маркеры устойчивости депрессивных расстройств к фармакотерапии и определение возможного подхода к индивидуальному прогнозу эффективности терапии Галкин С.А., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А.	39
Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А.	46
Взаимоотношения нейробиологических и иммунных показателей у больных эпилепсией: значение алекситимии Калинин В.В., Земляная А.А., Субботин К.Ю., Соколова Л.В., Федоренко Е.А.	55
Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А.	63
Реорганизация службы психического здоровья детей и подростков: предпосылки и ожидания Бибчук М.А., Ляпина Е.С., Гимранова Е.А., Богдан И.В., Гурылина М.В., Чистякова Д.П.	77



Научные обзоры

Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1 Гаврилова С.И., Сафарова Т.П.	87
Понимание «чувства» и «самосознания» на рубеже XIX–XX века и концепция деперсонализации М. Лоэву Пятницкий Н.Ю.	104



Юбилеи

Академик Анатолий Болеславович Смулевич	116
--	-----



Информация

Рецензия на книгу «Титаны психиатрии XX столетия» П.В. Морозова, Р.А. Беккера, Ю.В. Быкова Романов Д.В.	118
--	-----

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16>

УДК 616.895.87; 616.015.6; 663.99; 616-071

Психические расстройства, ассоциированные со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами)

Бохан Н.А.^{1,2}, Селиванов Г.Ю.^{1,3,4}, Сальников А.А.⁵, Блонский К.А.⁶

¹НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация

³СибФНКЦ ФМБА России, Северск, Российская Федерация

⁴ОГАУЗ «ТКПБ», Томск, Российская Федерация

⁵ГБУ ЯНАО «Ноябрьский ПНД», Ноябрьск, Российская Федерация

⁶БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская ПНБ», Нижневартовск, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Обоснование: злоупотребление синтетическими каннабиноидами может инициировать развитие психических расстройств, обусловить изменение клинической картины и привести к постановке неверного диагноза. **Цель работы:** обоснование феномена злоупотребления синтетическими каннабиноидами (спайсами) как триггера психотического эпизода у психически больных (с шизофренией и расстройствами личности) и фактора риска развития параноидной шизофрении. **Пациенты и методы исследования:** обследован 291 мужчина: 241 с зависимостью от синтетических каннабиноидов — 101 из них с диагнозом расстройства личности и поведения в зрелом возрасте, 140 с диагнозом параноидная шизофрения и 50 с диагнозом параноидная шизофрения без зависимости от наркотиков. **Методы исследования:** клиничко-психопатологический, психометрический (SANS, CGI, MMPI), катамнестический, статистический (R 3.2.4). **Результаты:** интоксикационные состояния, вызванные синтетическими каннабиноидами, могут провоцировать развитие психотических эпизодов и являться триггером манифестации шизофрении. Выделено четыре варианта наркотического опьянения: делириозоподобный, шизофреноподобный, с псевдогаллюцинациями, с бредом. Сходство склада личности больных, зависимых от синтетических каннабиноидов, определяется преобладанием черт эмоциональной неустойчивости, ригидности, интровертированности, склонности к девиантному поведению. Больные с расстройствами личности, зависимые от синтетических каннабиноидов, отличались от типичных зависимых от наркотиков такими паттернами поведения, как неорганизованность, конфликтность, непредсказуемость, спонтанность, необдуманность поступков, импульсивность, неконформность. Стигматизирующими признаками шизофренического процесса у больных, зависимых от синтетических каннабиноидов, были симптомы абулии–апатии слабой степени выраженности. Больные шизофренией, зависимые от синтетических каннабиноидов, отличались от больных без зависимости от наркотиков отсутствием эмоционального дефекта, что находило отражение в экспрессивности эмоций и стремлении к коммуникации. **Выводы:** феномен злоупотребления синтетическими каннабиноидами становится триггером психотического эпизода как у больных шизофренией, так и у лиц с расстройствами личности, среди которых преобладают антисоциальные, шизоидные и параноидные черты характера. Злоупотребление синтетическими каннабиноидами оказывается фактором риска развития параноидной шизофрении, отличающейся от шизофрении без зависимости от наркотиков слабой степенью выраженности стигматизирующих симптомов абулии–апатии и социальной активностью в периоды краткосрочных ремиссий.

Ключевые слова: шизофрения; расстройства личности; коморбидность; злоупотребление; синтетические каннабиноиды.

Для цитирования: Бохан Н.А., Селиванов Г.Ю., Сальников А.А., Блонский К.А. Психические расстройства, ассоциированные со злоупотреблением синтетическими каннабиноидами (спайсами). *Психиатрия*. 2021;19(2):6–16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16>

Конфликт интересов отсутствует

Mental Disorders Associated with the Abuse of Synthetic Cannabinoids (Spices)

Bokhan N.A.^{1,2}, Selivanov G.Yu.^{1,3,4}, Salnikov A.A.⁵, Blonsky K.A.⁶

¹Mental Health Research Institute, Tomsk NRMС, Tomsk, Russian Federation

²Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation

³SibFSCC FMBA, Seversk, Russian Federation

⁴RSAHI "TCIPH" Tomsk, Russian Federation

⁵SBI YNAO "November PND", Noyabrsk, Russian Federation

⁶BO KMAO-Yugra "Nizhnevartovsk PNHI", Nizhnevartovsk, Russian Federation

RESEARCH

Abstract

Introduction: the abuse of synthetic cannabinoids may trigger the development of mental disorders characterized by distortions of disease processes that can cause incorrect diagnosis. **Objective:** to study the phenomenon of the abuse of synthetic cannabinoids (Spice) as a trigger psychotic episode in psychiatric patients (with schizophrenia and personality disorders) and risk factors for developing paranoid schizophrenia. Patients and research methods: 291 men were examined: 241 with dependence on

synthetic cannabinoids — 101 of them were diagnosed with personality and behavior disorders in adulthood, 140 with a diagnosis of paranoid schizophrenia and 50 with a diagnosis of paranoid schizophrenia without drug dependence. Research methods: clinical-psychopathological, psychometric (SANS, CGI, MMPI), follow-up, statistical R (R version 3.2.4). **Results:** intoxication conditions caused by synthetic cannabinoids can provoke the development of psychotic episodes and be a trigger for the manifestation of schizophrenia. There are four variants of narcotic intoxication: delirious, schizophrenic, with pseudo-hallucinations, with delirium. The personalities of patients addicted to synthetic cannabinoids are similar in the prevalence of emotionally unstable, rigid, introverted, deviant traits. Patients with personality disorders, dependent on synthetic cannabinoids, differed from typical drug addicts in such patterns of behavior as disorganization, conflict, unpredictability, spontaneity, thoughtlessness of actions, impulsivity, and nonconformity. The stigmatizing signs of the schizophrenic process in patients who are dependent on synthetic cannabinoids are the symptoms of abulia–apathy of mild severity. Patients with schizophrenia, dependent on synthetic cannabinoids, differed from patients without dependence on drugs by the phenomenon of the absence of an emotional defect expressed in the expressiveness of emotions, the desire for communication. **Conclusion:** the phenomenon of synthetic cannabinoid abuse is a trigger of a psychotic episode in both schizophrenic patients and those with personality disorders in whom antisocial, schizoid and paranoid personality traits prevail. The abuse of synthetic cannabinoids is a risk factor for the development of paranoid schizophrenia, which differs from schizophrenia without drug dependence by a mild degree of stigmatizing symptoms of abulia–apathy and social activity during periods of short-term remissions.

Keywords: schizophrenia; personality disorders; comorbidity; abuse; synthetic cannabinoids.

For citation: Bokhan N.A., Selivanov G.Yu., Salnikov A.A., Blonsky K.A. Mental Disorders Associated with the Abuse of Synthetic Cannabinoids (Spices). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):6–16. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-6-16>
There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В современном постиндустриальном обществе наблюдается рост психических расстройств, ассоциированных с злоупотреблением новыми психоактивными веществами (ПАВ), в частности синтетическими каннабиноидами (СК, или спайсами), выявляемый психиатрами и наркологами России и Европы с 2008 г. Данная проблема привлекает внимание психиатров и наркологов России с 2009 г. в связи с увеличением лиц, злоупотребляющих СК [1, 2].

Курительные смеси на основе СК долгое время были легальны и позиционировались как безвредные [3], несмотря на то что пристрастие к марихуане может стать триггером отдельного психотического эпизода или начала параноидной шизофрении (ПШ), возможно, даже в более короткие сроки употребления СК, чем при формировании наркотической зависимости.

Ряд современных исследователей отмечает, что каннабиноиды стали одними из лидирующих наркотиков по распространенности, частоте употребления и установленным фактам формирования болезненного пристрастия, что было отмечено и в докладе по наркотикам за 2019 г. Организацией Объединенных Наций [4, 5].

Второй стороной проблемы является то, что наблюдается рост числа больных шизофренией, злоупотребляющих СК. На сегодняшний день профилактике и реабилитации больных шизофренией, злоупотребляющих СК, не уделяется должного внимания, что связано отчасти с внедрением в практику стандартов лечения [6–8]. После купирования патологической психопатологической симптоматики лечением дефицитарной симптоматики пренебрегают из-за ограниченного времени пребывания пациентов в стационаре [9–12], а нередко наблюдаемые побочные эффекты нейролептиков [13] вновь провоцируют больного на употребление наркотиков. Негативные симптомы оказывают существенное влияние на трудоустройство пациентов, спектр

их потребностей, а также на частоту госпитализаций и социализацию [14].

Ранее некоторые исследователи подчеркивали тот факт, что группирование пациентов с однородными психическими расстройствами (больных шизофренией, злоупотребляющих ПАВ) оказывает значительное влияние на адаптацию пациентов, а смена зависимого поведения на приемлемую в обществе аддикцию снижает частоту госпитализаций. Как адаптировать больных к условиям жизни вне стационара? Данная проблема обусловлена незначительным количеством данных об особенностях дефицитарных расстройств больных шизофренией, употребляющих спайсы, и их адаптационных возможностей. Другим аспектом проблемы эндогенной психопатологии является несовпадение негативной симптоматики с классической картиной, что обуславливает постановку ошибочных диагнозов [8, 15, 16].

Анализ различных научных специализированных источников позволяет сделать вывод, что психические заболевания, ассоциированные с зависимостью от СК, малоизучены, так как по данной проблеме недостаточно информации, к тому же имеющей противоречивый характер [17, 18].

Цель исследования: обоснование феномена злоупотребления синтетическими каннабиноидами (спайсами) как триггера психотического эпизода у психически больных и фактора риска развития параноидной шизофрении.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование выполнено в 2013–2020 гг. на базе Сибирского федерального научно-клинического центра федерального медико-биологического агентства (Северск), Научно-исследовательского института психического здоровья Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук (Томск), Томской клинической психиатрической

больницы (Томск), ОГАУЗ «Станции скорой медицинской помощи» (Томск), Ноябрьского психоневрологического диспансера (Ноябрьск), Нижневартонской психоневрологической больницы (Нижневартонск).

Исследование одобрено Этическим комитетом ФГБНУ НИИ психического здоровья, ТНИМЦ РАН (протоколы: № 114 от 22 октября 2018 г., № 133 от 19 июня 2020 г. № 133/4.2020), соответствует этическим стандартам Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все пациенты подписывали информированное согласие на участие в исследовании.

Обследован 291 мужчина, 101 из них (средний возраст $27,7 \pm 7,5$ года) вошел в группу больных с расстройствами личности, зависимых от синтетических каннабиноидов (F60.xx–F62.xx + F12.2xx). По семейному положению в выборке преобладали холостые — 59 чел., второе место занимали состоящие в браке — 35 чел., последнее место занимали разведенные — 7 чел., вдовцов не было. В зависимости от уровня образования выборка разделилась следующим образом: преобладающее положение заняли пациенты со средним образованием — 48 чел., далее следовали больные со средним специальным образованием — 38 чел. и неоконченным высшим образованием — 8 чел.; менее всего было пациентов с высшим образованием — 7 чел. Анализ профессиональной занятости выявил следующее распределение: неработающие — 40 чел., лица с временными/сезонными заработками — 36 чел., имеющие постоянное место работы — 25 чел. У включенных в выборку больных с расстройствами личности, зависимых от синтетических каннабиноидов, диагностированы преимущественно смешанные расстройства личности (F61.xx). При отнесении больных к определенной диагностической категории личностных расстройств (F60.xx–F62.xx), учитывая частоту их встречаемости, обнаружены следующие показатели: 1) эмоционально-неустойчивое расстройство личности (F60.3x) — 43 чел. (42,57%); 2) шизоидное расстройство личности (F60.1x) — 18 чел. (17,82%); 3) диссоциальное расстройство личности (F60.2x) — 11 чел. (10,89%). В остальных случаях оказалось невозможным отнести к той или иной «суженной» диагностической категории, состояние 29 чел. (28,72%) квалифицировано как смешанное расстройство личности (F61.xx).

В группу больных параноидной шизофренией, зависимых от синтетических каннабиноидов (F20.0xx + F12.2xx), вошли 140 человек (средний возраст $30,1 \pm 0,53$ года). В 45 случаях заболевание манифестировало после употребления СК. По семейному положению в основной группе больных шизофренией преобладали холостые — 97 чел., далее следовали состоящие в браке — 23 чел. и разведенные — 20 чел. В зависимости от уровня образования первое по частоте место занимали лица со средним образованием — 61 чел., с меньшей частотой были лица со средним специальным образованием — 54 чел., неоконченным высшим — 18 чел. и высшим образованием — 7 чел. Вторую (II) группу инвалидности имели

118 больных, III группу — 22 больных. По профессиональной занятости большую часть группы составляли неработающие — 91 чел., далее следовали имеющие временные/сезонные заработки — 37 чел., реже всего наблюдались больные, имеющие постоянное место работы, — 12 чел.

В группу сравнения вошли 50 мужчин (средний возраст $29,5 \pm 0,49$ года) с диагнозом параноидной шизофрении (F20.0xx), но без зависимости от ПАВ. По семейному положению среди них преобладали холостые — 28 чел., далее следовали состоящие в браке 17 чел. и разведенные 5 чел. В зависимости от уровня образования отмечено преобладание лиц со средним специальным (25 чел.) и общим средним образованием (16 чел.) над пациентами с неоконченным высшим (9 чел.) образованием. Вторую (II) группу инвалидности имели 45 больных, III группу — 5 больных. По профессиональной занятости большую часть группы составляли неработающие — 40 человек, 10 больных имели временные/сезонные заработки. В исследовании отсутствует группа сравнения из больных с расстройствами личности, но без симптомов зависимости от наркотиков (F60.xx–F62.xx). Это объясняется значительным полиморфизмом личностных расстройств и невозможностью объединить их в какую-либо единую категорию, информативную в отношении всех показателей, анализируемых в исследовании (табл. 1).

В связи с отсутствием в группах больных шизофренией статистически значимых отличий социально-демографических показателей ($p > 0,05$) можно выделить ряд отличительных признаков больных шизофренией, зависимых от синтетических каннабиноидов, от больных без зависимости: возраст не старше 30 лет, одинокий образ жизни или отсутствие официально заключенного брака, образование не выше среднего специального, большая частота трудовой занятости (на неквалифицированной работе) и наличие III группы инвалидности, что в совокупности определяет социально-трудовую полезность в незначительные периоды ремиссий (1,5 мес.).

Исследование проводилось с использованием следующих методов: клинико-психопатологического, психометрического — Миннесотский многофакторный личностный опросник (MMPI) с последующей его интерпретацией посредством стандартизованного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ) (Собчик Л.Н., 2009). Для оценки расстройств к больным шизофренией применялись шкала оценки негативных симптомов, Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS) (Andreasen N.C., 1982; Мосолов С.Н., 2001), клиническая шкала общего клинического впечатления (Clinical Global Impressions Scale, CGI; Busner J., Targum S.D., 2007). Отдано предпочтение применению шкалы оценки негативных симптомов (SANS), а не шкалы оценки позитивных и негативных синдромов (Positive and Negative Syndrome Scale, PANSS; Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A., 1987; Мосолов С.Н., 2001) для оценки состояния больных шизофренией в связи

Таблица 1. Социально-демографические показатели больных, зависимых от синтетических каннабиноидов
Table 1. Socio-demographic indicators of patients dependent on synthetic cannabinoids

Заболевания/Diseases	Расстройство личности/ Personality disorder with misuse, F60.xx–F62.xx + F12.2xx (n = 101)	Шизофрения/ Schizophrenia with misuse, F20.0xx + F12.2xx (n = 140)	Шизофрения/ Schizophrenia without misuse, F20.0xx (n = 50)
Показатели/Indicators			
Возраст/Years old (M ± m)	27,7 ± 7,5	30,1 ± 0,53	29,5 ± 0,49
Семейное положение/Family status, %			
Холостые/Unmarried	58,41	69,28	56
Состоящие в браке/Married	34,64	16,45	34
Разведенные/Divorced	6,95	14,27	10
Уровень образования/Education level, %			
Среднее образование/School education	47,51	43,55	32
Среднее специальное образование/ Secondary specialized education	37,61	38,57	50
Незаконченное высшее образование/ Incomplete higher education	7,91	12,89	18
Высшее образование/Higher education	6,97	4,9	0
Профессиональная занятость/Professional employment, %			
Неработающие/Non-working	39,58	65,1	80
Временные (сезонные) заработки/ Temporary (seasonal) jobs	35,61	26,68	20
Постоянное место работы/Permanent place of work	24,80	8,31	0
Группа инвалидности/Disability group, %			
I группа/I group	0	0	0
II группа/II group	0	84,25	97,5
III группа/III group	0	15,75	2,5

с более выраженной дискриминирующей способностью SANS в отношении негативной симптоматики, детально выявляющей примерно в четыре раза больше негативных симптомов, чем PANSS. Одной из причин нашего выбора было нахождение пациентов, страдающих шизофренией, в неполной медикаментозной ремиссии «B» (Серейский М.Я., 1939) с отсутствием/слабой выраженностью остаточных симптомов.

Методами систематизации данных являлись организация в базу и обработка с помощью программы R (version 3.2.4) с применением описательной статистики, корреляционного анализа (Spearman Rank Order). Оценка нормальности распределения результатов проводилась с использованием критерия Колмогорова–Смирнова ($p \leq 0,05$). Значимость различий между выборками оценивалась с помощью t-критерия Стьюдента при уровне статистической значимости $p < 0,05$. Данные представлены в виде среднего арифметического (M) и ошибки среднего арифметического (m).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По итогам исследования все респонденты основной группы (n = 241) были разделены на диагностические категории с уточнением соответствующей диагностической категории (F12), определяющей последствия сочетания злоупотребления ПАВ с психическим

заболеванием. Первую группу составил 101 больной с расстройствами личности (F60.xx–F62.xx). Диагностика расстройств, связанных со злоупотреблением спайсами, включала такие состояния, как: 1) острая интоксикация с делирием (F12.03) — 34 чел.; 2) синдром отмены с делирием (F12.4x) — 31 чел.; 3) психотическое состояние галлюцинаторное (F12.52) — 27 чел.; 4) резидуальные и отсроченные психотические состояния по типу «флешбэк» (F12.70) — 9 чел. Во вторую группу вошли 140 больных параноидной шизофренией (F20.0xx). Состояния, обусловленные употреблением спайсов, следующие: 1) острая интоксикация с делирием (F12.03) — 30 чел.; 2) острая интоксикация неосложненная (F12.00) — 26 чел.; 3) психотическое состояние бредовое (F12.51) — 25 чел.; 4) психотическое состояние галлюцинаторное (F12.52) — 23 чел.; 5) синдром отмены неосложненный, депрессивно-астенический вариант (F12.30) — 19 чел.; 6) синдром отмены с делирием (F12.4x) — 17 чел. (табл. 2).

Выявлены отличительные особенности каждой обнаруженной в ходе исследования диагностической категории психических расстройств, обусловленных употреблением спайсов.

Острая интоксикация неосложненная (F12.00) развивается через 5–10 минут после употребления наркотика, характеризуется лабильностью частоты сердечных сокращений, гиперемией склер, «стеклянным»

Таблица 2. Соотношение состояний, вызванных использованием синтетическими каннабиоидами
Table 2. Ratio of conditions caused by synthetic cannabinoid use/misuse

Код в МКБ-10 наркологическое/ ICD-10 code of drug addiction disease	Заблевание психическое/ Mental illness		Расстройство личности/Personality disorder with misuse, F60.xx–F62.xx + F12.2xx (n = 101)		Шизофрения/Schizophrenia with misuse, F20.0xx + F12.2xx (n = 140)	
	Абсолютные показатели/ Absolute indicators	%	Абсолютные показатели/ Absolute indicators	%		
F12.00	–	–	26	18,56		
F12.03	34	33,67	30	21,47		
F12.30	–	–	19	13,57		
F12.4x	31	30,69	17	12,14		
F12.51	–	–	25	17,85		
F12.52	27	26,73	23	16,41		
F12.70	9	8,91	–	–		

взглядом. Ощущением прилива тепла к конечностям, перемежающегося с холодом, субъективным чувством расслабления мышц, легкости, плавности в движениях, эмоциональным подъемом вплоть до эйфории. Восприятие времени у больных варьируется от ускоренного до замедленного. Наблюдалась нарушения координации — атаксия, трудности в направленности действий. Пациенты были рассеянны и невнимательны. В мышлении преобладал ускоренный темп, ментизмы, соскальзывания. Субъективное ощущение сухости во рту, повышение аппетита, жажды. Состояние самостоятельно разрешалось в течение 0,5–1 ч после употребления наркотика.

Острая интоксикация с делирием (F12.03) возникла через 5–10 мин после употребления наркотика, характеризовалась дереализацией, восприятием предметов и окружения в искаженной форме, угрожающими оптическими галлюцинациями, формирующими бессистемные болезненные представления по типу преследования. Наблюдался феномен двойной ориентировки. Пациенты были рассеянны и невнимательны. В мышлении преобладал ускоренный темп, ментизм, соскальзывания. Психотическое состояние купировалось при применении антипсихотической терапии, как правило, через полтора часа.

Синдром отмены неосложненный (депрессивно-астенический) (F12.30) проявлялся через три с половиной дня после прекращения приема СК. Фасадом выступали соматические симптомы синдрома отмены [3, 16], которые инициировали нарушения сна (включая дневные диссомнии), наблюдалось уменьшение двигательной активности, субъективное ощущение слабости, вялости; замедленность мышления, снижение настроения, болезненные идеи (отношения, ущербности). Состояние купировалось через неделю на фоне антипсихотической и детоксикационной терапии.

Синдром отмены с делирием (F12.4) возникал через три с половиной дня после прекращения приема СК. На первый план выступали соматические симптомы синдрома отмены [3, 16], которые инициировали различные расстройства сна (включающие дневные

диссомнии). Далее отмечалось усиление протопатической и эпикритической тревоги с рассеянностью и отвлекаемостью, реализующееся в делириозное помрачение сознания (возникающее независимо от времени суток в отличие от алкогольного). Наблюдался феномен аллопсихической дезориентировки. Помрачение сознания включало в себя зрительные и слуховые галлюцинации с расстройствами мышления (тахипсихизм, ментизм, нередко соскальзывание, крайне редко доходящие до элементов шизофазии) в совокупности с бессистемными идеями преследования. Пиком состояния было развитие психотического двигательного возбуждения. Состояние купировалось после недели антипсихотической и детоксикационной терапии.

Резидуальные и отсроченные психотические состояния по типу «флешбэк» (F12.70) сохранялись после спонтанного прекращения употребления наркотика (через полтора месяца). Состояния характеризовались псевдогаллюцинациями, бессистемными болезненными представлениями с фабулой преследования участниками наркооборота. В мышлении преобладали формальные нарушения, такие как разрозненность суждений, бесплодное мудрствование, паралогии, менее выраженными были ментизм и соскальзывания. Выявлялись частичные нарушения ориентации в календарной дате и времени. Острые проявления психотического состояния купировались при проведении медикаментозной терапии в среднем через полтора часа, однако тотальная редукция симптомов происходила в течение трех с половиной суток.

Психотическое состояние бредовое (F12.51), как правило, развивалось через три с половиной дня воздержания от употребления СК (без синдрома отмены) или на фоне непрерывного употребления до четырех дней. В любое время суток были первичны нарушения ночного и дневного сна, далее наблюдалось усиление ситуативной тревоги. В последующем возникали бессистемные идеи преследования участниками наркоторговли или неконкретного ощущения слезки, сопровождающиеся замедленностью мышления. Состояние купировалось на фоне антипсихотической терапии

Таблица 3. Показатели MMPI у исследуемых групп больных
Table 3. Indicators of MMPI in the studied groups of patients

Шкалы MMPI/ MMPI scales	Группы исследования (диагнозы по МКБ-10)/Study groups (diagnoses according to ICD-10)		
	F60.xx–F62.xx + F12.2xx (n = 101)	F20.0xx + F12.2xx (n = 140)	F20.0xx (n = 50)
	Показатели MMPI (Т-баллы), M ± m/MMPI indicators (T-scores), M ± m		
1. Hs	58,04 ± 3,34	62,15 ± 1,41	52,03 ± 0,33
2. D	61,43 ± 4,42	65,44 ± 1,48	70,43 ± 2,01
3. Hy	54,12 ± 2,13	55,21 ± 1,11	50,49 ± 0,42
4. Pd	76,52 ± 2,98	69,92 ± 0,99	58,96 ± 3,33
5. Mf	49,89 ± 2,31	59,13 ± 1,49	48,87 ± 1,69
6. Pa	73,95 ± 4,32	65,27 ± 0,95	58,12 ± 0,93
7. Pt	56,79 ± 6,25	63,27 ± 0,79	59,78 ± 1,96
8. Sc	78,15 ± 3,79	74,49 ± 2,13	51,38 ± 0,89
9. Ma	57,58 ± 3,73	68,87 ± 2,01	69,96 ± 4,31
10. Si	56,97 ± 2,95	56,15 ± 0,74	55,11 ± 0,98

через двое с половиной суток, однако полная редукция симптомов происходила в течение последующих трех суток.

Психотическое состояние галлюцинаторное (F12.52), как правило, возникало через три с половиной дня воздержания от употребления СК (без синдрома отмены) или на фоне непрерывного употребления до четырех дней. В любое время суток были первичны нарушения ночного и дневного сна, далее наблюдался рост ситуативной тревоги. В последующем возникали аудиальные галлюцинации с бессистемными идеями преследования, слезки, отношения, сопровождающиеся замедленностью мышления. Состояния купировались после аналогичных назначений в течение трех с половиной суток.

Параноидная шизофрения, ассоциированная с зависимостью от СК (F20.0xx, F12.2xx). В дебюте психическое состояние определялось синдромом Кандинского–Клерамбо, включающим в себя оптические и аудиальные истинные и псевдоделириоформные галлюцинации аллоагрессивного характера, сопровождаемые расстройствами мышления уровня парафрении, в 37 случаях с симптомом Райкина–Фреголи (вариант симптома положительного двойника — убежденность больного, что его мнимый преследователь постоянно меняет свою внешность до неузнаваемости, предстает в самых разных обликах) как одного из элементов синдрома Капгра (синдрома ложного узнавания), исключающего симптом отрицательного двойника. Вышеописанная симптоматика была проявлением экзогенного и эндогенного психопатологических процессов. Течение заболевания носило непрерывно-прогредиентный характер, ремиссии были краткосрочными (1,5 месяца), что опосредованно связано с употреблением СК.

Пациентов первой группы (F60.xx–F62.xx, F12.2xx) можно охарактеризовать как имеющих расстройство личности смешанного типа с преобладанием асоциальных, гипертимных, экспансивно-иррациональных черт

с эмоционально-лабильными включениями. Их поведение можно описать как неорганизованное, непредсказуемое, спонтанное, необдуманное, импульсивное, неконформистское. Формирование социальных взаимодействий катализировалось болезненными суждениями, парадоксальной интерпретацией действий окружения. Нарушение адаптации в обществе обусловлено дружелюбием, перемежающимся с конфликтностью; нетерпимостью к дисциплине; легко формирующимися идеями отношения; неспособностью различать нормативное и асоциальное поведение (табл. 3).

Пациентов второй группы (F20.0xx, F12.2xx) можно квалифицировать как личностей сложного склада, экспансивно-индивидуалистических, преимущественно неустойчивых с гипоманиакальными и ригидными включениями. Личности данной категории испытывают всеобъемлющее чувство дискомфорта, обусловленное субъективным внутренним напряжением, трудностями в формировании и удержании стойких социальных связей, активностью в принятии решений и последующем действии, побуждаемом болезненными представлениями с явлениями конфликтности наряду с дружелюбностью, утратой контакта с реальностью, обуславливающее идеи сверхценного и бредового характера (см. табл. 3).

Обследование по шкале CGI-severity выявило более тяжелое психическое состояние в период психотической эскалации у больных шизофренией, зависимых от СК, в отличие от больных, не имеющих пристрастия к ПАВ, что обусловлено единовременным течением двух болезненных процессов. В период становления ремиссии, напротив, у больных шизофренией, зависимых от СК, наблюдалось улучшение состояния в отличие от больных шизофренией без зависимости от ПАВ (табл. 4).

Ремиссии параноидной шизофрении отличались сочетанием картины двух заболеваний: абстинентного синдрома, вызванного СК, протекающего, как правило,

Таблица 4. Показатели шкалы общего клинического впечатления тяжести состояния (CGI-severity) у больных шизофренией, злоупотребляющих СК и не употребляющих СК**Table 4.** CGI-S indices in schizophrenic patients with misuse vs without use of spices

Шкала CGI/CGI scale	Контрольная группа/ Control group, F20.0xx psch (n = 50), M ± m	Основная группа/Main group, F20.0xx + F12.2xx psch + sc (n = 140), M ± m
Подшкала CGI-S (тяжесть состояния)/CGI-S subscale (severity of condition)	5,11 ± 0,25	6,57 ± 0,38
Подшкала CGI-I (улучшение состояния)/CGI-I subscale (improvement)	3,21 ± 0,45	1,45 ± 0,23

по депрессивно-астеническому и другим вариантам (дисфорическому с и без расстройств сна, параноидальному, галлюцинаторно-параноидному, полиморфному), описанным нами ранее [16], и нетипичной негативной патологической симптоматикой.

Рассмотрим проявления негативных симптомов у больных параноидной шизофренией, зависимых от спайсов. Психопатологическая продуктивная симптоматика проявлялась у них в виде следового «шлейфа» или транзиторных расстройств мышления, иногда слабо персистирующих. В ремиссии прослеживалась тенденция к формированию бессистемных, легко корригируемых сверхценных идей, но оказывался возможным рост социального и трудового функционирования.

Далее приводятся и обсуждаются результаты изучения отличительных особенностей отдельных проявлений негативных синдромов в сравниваемых группах обследованных и анализируются возможные причины полученных статистически значимых различий.

Больные шизофренией, зависимые от СК, отличались от пациентов с шизофренией без зависимости от ПАВ живостью и экспрессивностью двигательных и мимических реакций, фактическим отсутствием или слабой выраженностью аффективного уплощения. У больных шизофренией из группы сравнения наблюдался феномен аффективного уплощения и эскапизма, выражающегося в кататоническом симптоме «капюшона» — стремлении покрыть голову тканью или одеждой. Глубину и насыщенность их переживаний можно было оценить только по зрительному контакту по причине парадоксального реагирования на стимул. Данные различия связаны с группированием больных, зависимых от различных ПАВ [15]. Это касалось речевой продуктивности, коммуникативной потребности, обусловленной опосредованно ускоренностью спонтанных ассоциаций.

Больные были ориентированы на расширение круга общения с верующими или приобщившимися к вере, ранее употреблявшими наркотики или имеющими болезненное пристрастие к ним и по сей день, потребителями легальных психостимулирующих веществ (все эти группы отличались пассивностью досуга). Больные имели потребность в совершении коитуса, мастурбации, которые, по их субъективным ощущениям, снижают уровень тревоги.

Клиническим признаком, дающим возможность заподозрить наличие шизофренического процесса и объединяющим больных шизофренией, зависимых

от СК и больных шизофренией, не страдающих зависимостью от ПАВ, является симптом абулии–апатии слабой степени выраженности. Эти расстройства характеризуются в большей степени такими проявлениями (учитывая иерархию степени выраженности), как анергия, недостаточная настойчивость в труде и учебе, неряшливость в одежде. Поведенческие мотивы этих пациентов направлены в сторону аддитивных, религиозных, мистифицирующих влечений. Зачастую наблюдается индуцирование близкого окружения и вовлечение в болезненные представления. Условно социально приемлемыми фабулами считаются представление о собственной религиозной миссии, всеобъемлющая помощь и опека незнакомцев, вербовка в теологические и другие группы, мистицизм, парадоксальная увлеченность чаем и кофе, курением, особенно электронных сигарет или устройств, генерирующих пар с никотином. Другой стороной в поведении оказывается асоциальная направленность — поисковый наркотизм, формирование групп злоупотребляющих ПАВ, совершение противоправных действий. При оценке негативной симптоматики отмечается ее меньшая выраженность у больных шизофренией, зависимых от спайсов, чем в группе сравнения, т.е. у больных шизофренией без злоупотребления ПАВ (табл. 5, рис. 1, 2).

В лечении негативной (дефицитарной) симптоматики пациентов позитивно (с увеличением ремиссии до 6 месяцев по сравнению с 1,5 месяца) сказался метод параллельного ведения больных на антипсихотической терапии и объединение больных в группы с социально приемлемым аддитивным/зависимым досугом (любители чая, религиозные группы, анонимные наркоманы/алкоголики, курители электронных сигарет).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Интоксикационные состояния, вызванные СК, могут провоцировать развитие психотических эпизодов и являться триггером манифестации шизофрении. Выделено четыре варианта наркотического опьянения: делириозноподобный, шизофреноподобный, с псевдогаллюцинациями, с бредом. Личностный склад больных, зависимых от СК, обнаруживает сходство вследствие преобладания антисоциальных, шизоидных и параноидных черт. Зависимые от синтетических каннабиноидов больные с расстройствами личности отличались от типичных зависимых от ПАВ лиц такими паттернами поведения, как неорганизованность,

Таблица 5. Показатели шкалы негативных симптомов (SANS) у больных шизофренией, не употребляющих спайсы и злоупотребляющих этими веществами

Table 5. SANS indices in schizophrenic patients without vs with use/misuse of spices

№ п/п	Показатель шкалы SANS/SANS scale index	Контрольная группа/Control group, F20.0xx psch (n = 50), M ± m	Основная группа/Main group, F20.0xx + F12.2xx psch + sc (n = 140), M ± m
1	Застывшее выражение лица/Unchanged facial expression	4,12 ± 2,19	1,53 ± 1,57
2	Снижение спонтанных движений/Decreased spontaneous movements	3,01 ± 2,12	0,19 ± 1,69
3	Бедность экспрессивных жестов/Paucity of expressive gestures	4,13 ± 2,21	0,31 ± 1,15
4	Бедность зрительного контакта/Poor eye contact	1,98 ± 0,97	0,31 ± 1,01
5	Эмоциональная (аффективная) безответность/Affective non-responsibility	2,96 ± 2,21	0,33 ± 1,02
6	Неадекватный аффект/Inappropriate affect	1,96 ± 0,99	2,96 ± 0,89
7	Недостаточность речевых интонаций/Lack of vocal inflection	1,87 ± 2,01	0,18 ± 2,02
8	Глобальная оценка аффективного уплощения/Global assessment of affective flattening (Blunting)	2,96 ± 2,05	2,12 ± 0,95
9	Бедность речи/Poverty of speech	4,21 ± 0,87	2,23 ± 1,19
10	Бедность содержания речевой продукции/Poverty of content	2,99 ± 1,19	2,03 ± 1,29
11	Остановки (блокировка, обрывы мыслей)/Blocking	3,12 ± 0,98	0,21 ± 0,99
12	Задержка ответов/Increasedlatency	4,01 ± 0,97	1,98 ± 0,93
13	Глобальная оценка алогии/Global alolia score	4,05 ± 1,71	2,11 ± 1,82
14	Неопрятность в одежде/Grooming (hygiene)	4,01 ± 0,11	1,99 ± 0,12
15	Недостаток настойчивости в труде и учебе/Persistence at work	3,09 ± 0,32	2,96 ± 0,22
16	Физическая анергия/Physical anergia	2,98 ± 0,39	4,01 ± 0,21
17	Глобальная оценка абулии–апатии/Global assessment of avolition	3,11 ± 0,23	2,99 ± 0,19
18	Снижение интересов и активности/Recreational interests and activity	3,98 ± 0,87	1,26 ± 0,71
19	Сексуальные интересы и активность/Sexual activities	2,94 ± 0,21	0,39 ± 0,71
20	Способность к интимным чувствам и близости/Ability to feel intimacy and closeness	4,08 ± 0,99	0,41 ± 1,01
21	Отношения с друзьями и коллегами/Relationship	3,98 ± 2,05	1,25 ± 0,35
22	Глобальная оценка ангедонии–асоциальности/Global assessment of anhedonia	4,21 ± 0,98	2,09 ± 2,08
23	Нарушения внимания при социальной активности/Social in activeness	3,12 ± 0,24	0,08 ± 0,07
24	Нарушения внимания при тестировании/Inactive during MSE	2,11 ± 0,19	0,11 ± 0,09
25	Глобальная оценка нарушений внимания/Global assessment of attention	1,99 ± 0,51	0,21 ± 0,14

конфликтность, непредсказуемость, спонтанность, необдуманность поступков, импульсивность, нонконформизм. Все эти особенности влекли за собой потенциальную дезадаптацию в обществе и социальную

опасность. Стигматизирующими признаками эндогенного психического расстройства у больных шизофренией, систематически употребляющих наркотики, являются симптомы абулии–апатии слабой степени

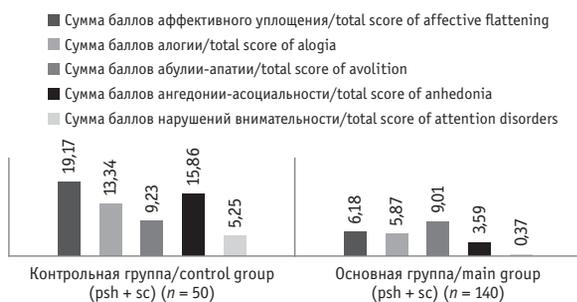


Рис. 1. Сравнение суммы баллов основных показателей SANS у больных шизофренией

Fig. 1. Compare SANS total score of basic parameters in patients with schizophrenia

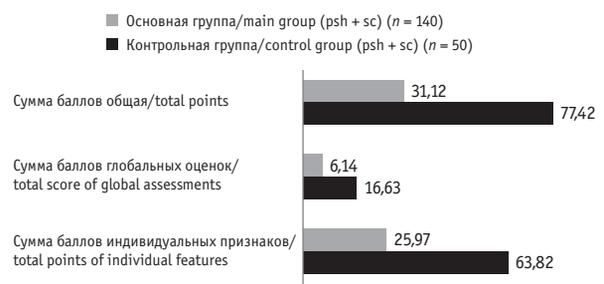


Рис. 2. Сравнение суммы баллов общих показателей SANS у больных шизофренией

Fig. 2. Comparison of the sum of the total SANS scores in schizophrenic patients

выраженности и кататонический симптом «капюшона». К другим отличительным признакам больных шизофренией, зависимых от СК, в сравнении со страдающими шизофренией, но без зависимости от наркотиков, относятся парадоксальность и экспрессивность эмоций, относительно сохранная зрительная и речевая контактность, стремление к выстраиванию межличностных отношений, удовлетворению желаний, тревога ожидания. В лечении экзогенных психозов, обусловленных приемом СК, зарекомендовала себя антипсихотическая терапия. Для уменьшения выраженности негативной симптоматики целесообразна пролонгированная терапия антипсихотиками и включение больных в группы с социально приемлемым аддиктивным поведением.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Бохан НА, Кривулина ОЕ, Кривулин ЕН. Клинико-динамические особенности зависимости от синтетических каннабиноидов у подростков. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2014;1(82):36–39.
Bokhan NA, Krivulina OE, Krivulin EN. Clinical-dynamic traits of synthetic cannabinoid dependence in adolescents. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2014;1(82):36–39. (In Russ.).
2. Van der Veer N, Friday J. Persistent psychosis following the use of Spice. *Schizophr. Res*. 2011;130(1–3):285–286. doi: 10.1016/j.schres.2011.04.022. Epub 2011 May 24. PMID: 21602030.
3. Винникова МА, Шахова СМ. Клинические проявления и общие подходы к терапии при синдроме зависимости от синтетических каннабиноидов («Спайс»). *Наркология*. 2016;4(172):34–44.
Vinnikova MA, Shakhova SM. Clinical manifestations and general approaches to therapy in the syndrome of dependence on synthetic cannabinoids (“Spice”). *Narcology*. 2016;4(172):34–44. (In Russ.).
4. Головки АИ, Иванов МБ, Бонитенко ЕЮ, Баринов ВА, Башарин ВА. Краткий обзор синтетических каннабиноидов, появившихся в незаконном обороте в 2014–2015 гг. *Наркология*. 2016;2(168):59–73.
Golovko AI, Ivanov MB, Bonitenko EYu, Barinov VA, Basharin VA. A brief overview of synthetic cannabinoids that appeared in trafficking in 2014–2015. *Narcology*. 2016;2(168):59–73. (In Russ.).
5. Mustonen A, Niemelä S, Nordström T, Murray GK, Mäki P, Jääskeläinen E, Miettunen J. Adolescent cannabis use, baseline prodromal symptoms and the risk of psychosis. *Br. J. Psychiatry*. 2018;212(4):227–233. doi: 10.1192/bjpp.2017.52. PMID: 29557758
6. Freeman TP, van der Pol P, Kuijpers W, Wisselink J, Das RK, Rigter S, van Laar M, Griffiths P, Swift W, Niesink R, Lynskey MT. Changes in cannabis potency and first-time admissions to drug treatment: a 16-year study in the Netherlands. *Psychol Med*. 2018;48:2346–2352. doi: 10.1017/S0033291717003877
7. Fridell M, Bäckström M, Hesse M, Krantz P, Perrin S, Nyhlén A. Prediction of psychiatric comorbidity on premature death in a cohort of patients with substance use disorders: a 42-year follow-up. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):150. doi: 10.1186/s12888-019-2098-3. PMID: 31092225; PMCID: PMC6518448
8. Климова ИЮ, Овчинников АА. Негативное влияние каннабиноидов на течение параноидной шизофрении. *Сибирский научный медицинский журнал*. 2019;2:79–84. doi: 10.31549/2542-1174-2019-2-79-84
Klimova IYu, Ovchinnikov AA. Negative effect of cannabinoids on the course of paranoid schizophrenia. *Journal of Siberian Medical Sciences*. 2019;2:79–84. (In Russ.). doi: 10.31549/2542-1174-2019-2-79-84
9. Forti MD, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayer-Anderson C, Quigley H, Rodriguez V, Jongsma HE, Ferraro L, Cascia CL, Barbera DL, Tarricone I, Berardi D, Szoke A, Arango C, Tortelli A, Velthorst E, Bernardo M, Del-Ben CM, Menezes PR, Selten J-P, Jones PB, Kirk-bride JB, Rutten BPF, Haan L, Sham PC, Os JV, Lewis CM, Lynskey M, Morgan C, Murray RM, and the EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicenter case control study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):427–436. doi: 10.1016/S2215-0366 (19)30048-3
10. Jongsma HE, Gayer-Anderson C, Lasalvia A, Quattrone D, Mulè A, Szoke A., Selten JP, Turner C, Arango C, Tarricone I, Berardi D, Tortelli A, Llorca PM, de Haan L, Bobes J, Bernardo M, Sanjuán J, Santos JL, Arrojo M, Del-Ben CM, Menezes PR., Velthorst E, Murray RM, Rutten BP, Jones PB, van Os J, Morgan C, Kirk-bride JB. European et work of National Schizophrenia Networks Studying Gene-Environment Interactions Work Package 2 (EU-GEI WP2) Group. Treated incidence of psychotic disorders in the multinational EU-GEI study. *JAMA Psychiatry*. 2018;75(1):36–46. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2017.3554
11. Murray RM, Quigley H, Quattrone D, Englund A, Di Forti M. Traditional marijuana, high-potency cannabis and synthetic cannabinoids: increasing risk for psychosis. *World Psychiatry*. 2016;15(3):195–204. doi: 10.1002/wps.20341. PMID: 27717258; PMCID: PMC5032490
12. Curran HV, Hindocha C, Morgan CJ, Shaban N, Das RK, Freeman TP. Which biological and self-report measures of cannabis use predict cannabis dependency and acute psychotic-like effects? *Psychol. Med*. 2019;49(9):1574–1580. doi: 10.1017/S003329171800226X
13. Ivanova SA, Filipenko ML, Vyalova NM, Voronina EN, Pozhidaev IV, Osmanova DZ, Ivanov MV, Fedorenko OYu, Semke AV, Bokhan NA. CYP1A2 and CYP2D6 Gene Polymorphisms in Schizophrenic Patients with Neuroleptic Drug-Induced Side Effects. *Bull. Exp. Biol. Med*. 2016;160(5):687–690. doi: 10.1007/s10517-016-3250-4

14. Корнетова ЕГ, Микилев ФФ, Семке АВ, Лебедева ВФ, Павлова ОА, Мальцева ЮЛ, Каткова МН, Горбачевич ЛА. Пути совершенствования реабилитационной тактики при шизофрении с риском развития негативного симптомокомплекса. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2016;3(92):9–13. Kornetova EG, Mikilev FF, Semke AV, Lebedeva VF, Pavlova OA, Mal'tseva YuL, Katkova MN, Gorbachevich LA. The ways to improve rehabilitation approach in schizophrenia with predominance of negative disturbances. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2016;3(92):9–13. (In Russ.).
15. Бохан НА, Селиванов ГЮ, Блонский КА, Лаврова УА. Особенности социально-психологической адаптации пациентов с параноидной формой шизофрении, страдающих зависимостью от синтетических каннабиноидов (спайсов). *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):93–98. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-93-98 Bokhan NA, Selivanov GYu, Blonsky KA, Lavrova UA. Features of socio-psychological adaptation of patients with paranoid form of schizophrenia complicated by synthetic cannabinoids (spice) dependence. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2018;2(99):93–98. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-93-98
16. Бохан НА, Селиванов ГЮ, Мандель АИ, Лаврова УА, Блонский КА, Сальников АА. Клиническая типология абстинентного синдрома при зависимости от синтетических каннабиноидов (спайсов) у больных параноидной шизофренией. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2019;1(102):62–70. doi: 10.26617/1810-3111-2019-1 (102)-62-70 Bokhan NA, Selivanov GYu, Mandel AI, Lavrova UA, Blonsky KA, Salnikov AA. Clinical typology of withdrawal syndrome in dependence on synthetic cannabinoids (spice) in patients with paranoid schizophrenia. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2019;1(102):62–70. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2019-1 (102)-62-70
17. Forti MD, Quattrone D, Freeman TP, Tripoli G, Gayler-Anderson C, Quigley H, Rodriguez V, Jongsma HE, Ferraro L, Cascia CL, Barbera DL, Tarricone I, Berardi D, Szoke A, Arango C, Tortelli A, Velthorst E, Bernardo M, Del-Ben CM, Menezes PR, Selten J-P, Jones PB, Kirkbride JB, Rutten BPF, Haan L, Sham PC, Os JV, Lewis CM, Lynskey M, Morgan C, Murray RM, and the EU-GEI WP2 Group. The contribution of cannabis use to variation in the incidence of psychotic disorder across Europe (EU-GEI): a multicenter case-control study. *Lancet Psychiatry*. 2019;6(5):427–436. doi: 10.1016/S2215-0366 (19)30048-3
18. Backstrom M, Hesse M, Krantz P, Perrin S, Nyhlen A. Prediction of psychiatric comorbidity on premature death in a cohort of patients with substance use disorders: a 42-year follow-up. *BMC Psychiatry*. 2019;19(1):150. doi: 10.1186/s12888-019-2098-3

Сведения об авторах

Бохан Николай Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения аддитивных состояний, директор, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, заведующий кафедрой психиатрии, наркологии и психотерапии, ФГБОУ ВО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

E-mail: bna909@gmail.com

Селиванов Георгий Юрьевич, психиатр, нарколог, ФГБУ СибФНКЦ ФМБА России, Северск; ОГАУЗ «Томская клиническая психиатрическая больница»; ОГАУЗ «Станция скорой медицинской помощи»; НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ РАН, Томск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-8555-3987>

E-mail: gergy89selivanov@gmail.com

Сальников Алексей Александрович, психиатр, нарколог, ГБУЗ ЯНАО «Ноябрьский психоневрологический диспансер», Ноябрьск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-7097-7779>

E-mail: salnikovspb@gmail.com

Блонский Кирилл Андреевич, психиатр, нарколог, БУ ХМАО-Югры «Нижневартовская психоневрологическая больница», Нижневартовск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-7777-5918>

E-mail: darkknight.90@yandex.ru

Information about the authors

Nikolay A. Bokhan, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Academician of RAS, Prof., Head of Addictive States Department, Director of Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences; Head of the Department of Psychiatry, Addiction Psychiatry and Psychotherapy, Siberian State Medical University, Tomsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

E-mail: bn909@gmail.com

Georgy Yu. Selivanov, MD, Psychiatrist, Narcologist, Siberian Federal Scientific Clinical Center of Federal Medico-Biological Agency, Seversk; Tomsk Clinical Psychiatric Hospital, Regional State Autonomous Health Care Institution "Emergency Medical Care Stations"; Mental Health Research Institute, Tomsk National Research Medical Center, Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8555-3987>

E-mail: gergy89selivanov@gmail.com

Alexey A. Salnikov, MD, Psychiatrist, Narcologist of the State Budgetary Institution of Health of the Yamal-Nenets Autonomous Okrug "Noyabrsk Psychoneurological Clinic", Noyabrsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7097-7779>

E-mail: salnikovspb@gmail.com

Kirill A. Blonsky, MD, Psychiatrist, Narcologist of the Budgetary Organization Khanty-Ugra "Nizhnevartovsk Psychoneurological Hospital", Nizhnevartovsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7777-5918>

E-mail: darkknight.90@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Селиванов Георгий Юрьевич/Georgy Yu. Selivanov

E-mail: gergy89selivanov@gmail.com

Дата поступления 20.12.2020
Received 20.12.2020

Дата рецензии 24.02.2021
Revised 24.02.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Клинико-динамические особенности и прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения

Сердюк О.В.¹, Сиденкова А.П.², Хиллюк Д.А.¹

¹ГБУЗ СО СОКПБ, Екатеринбург, Российская Федерация

²ФГБОУ ВО УГМУ Минздрава России, Екатеринбург, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Обоснование: высокая распространенность додементных когнитивных расстройств, риск конверсии в деменцию, клиническая неоднородность некогнитивных психопатологических симптомов делают актуальным проведение анализа взаимного влияния отдельных компонентов синдрома мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI). **Цель:** исследовать клинико-динамические особенности психопатологических симптомов при MCI и определить их прогностическое значение. **Пациенты и методы:** проведено сравнительное проспективное наблюдательное исследование 264 пациентов пожилого возраста с MCI. В основную группу исследования включены 189 пациентов с синдромом MCI с психопатологическими симптомами, в группу сравнения — 75 человек с синдромом MCI без психопатологических симптомов. Повторные клинико-психопатологические и психометрические (MMSE, MoCA, Neuropsychiatric Inventory) оценки проведены через 12 и 24 месяца. **Результаты:** выявлены различия в структуре и динамике когнитивных показателей у пациентов в зависимости от доминирующих психопатологических симптомов. Пациенты с аффективными расстройствами показали низкие результаты субтестов рисования линий, фонематической беглости, способности к вербальной категоризации ($p < 0,05$). У этих лиц при повторных измерениях показатели отставленной репродукции, ретенции, абстрактного мышления значимо снижены в сравнении с результатами остальных участников исследования ($p < 0,05$). У пациентов с психотическими симптомами выявлены самые низкие показатели отставленного воспроизведения, пространственно-зрительных, речевых проб, наличие ложных репродукций как при первоначальной оценке, так и в динамике ($p < 0,05$). Но способность к счетным операциям, объем внимания, рабочей памяти, параметры «узнавания» у них выше, чем у представителей других психопатологических подгрупп ($p < 0,05$). Обнаружено, что мягкое когнитивное снижение без психопатологических включений имеет меньшую тенденцию к трансформации в деменцию за двухлетний период наблюдения, чем синдром мягкого когнитивного снижения с психопатологическими симптомами. **Выводы:** структура и динамика когнитивных показателей различна в аффективной, психотической, поведенческой подгруппах пациентов с MCI и отличается от динамики MCI без психопатологических симптомов. Наличие аффективных симптомов ассоциировано с самой высокой скоростью конверсии MCI в деменцию. У пациентов с мягким когнитивным снижением без психопатологических симптомов стабильность когнитивного расстройства встречалась чаще, чем при их наличии.

Ключевые слова: мягкое когнитивное снижение; додементные когнитивные расстройства; некогнитивные психопатологические симптомы; прогноз; риск деменции.

Для цитирования: Сердюк О.В., Сиденкова А.П., Хиллюк Д.А. Клинико-динамические особенности и прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения. *Психиатрия*. 2021;19(2):17–28. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28>

Конфликт интересов отсутствует

Clinical and Dynamic Features and Prognostic Value of Non-Cognitive Psychopathological Symptoms in Mild Cognitive Impairment (MCI)

Serdyuk O.V.¹, Sidenkova A.P.², Khiliuk D.A.¹

¹Sverdlovsk Region "Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital", Yekaterinburg, Russian Federation

²Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia", Yekaterinburg, Russian Federation

RESEARCH

Abstract

Background: high prevalence of pre-dementia cognitive disorders (in particular mild cognitive impairment, MCI) in older people, unfavorable predictive value of MCI with a high risk of conversion to dementia, lack of a unified view of facultative, non-cognitive psychopathological symptoms (NPS) in its syndromic structure, their clinical heterogeneity, close relationships with mild cognitive impairment syndrome is actualized by the analysis of the mutual influence of the components of MCI syndromes. **The aim:** to investigate clinical and dynamic features and determine the prognostic value of non-cognitive psychopathological symptoms in MCI, including various psychopathological symptoms (affective, psychotic, behavioral disorders). **Patients and methods:**

a comparative dynamic prospective selective observational study of 264 older patients with MCI was carried out. The main study group included 189 patients with NPS; compared group made up 75 cases with MCI represented only by cognitive impairments. Repeated clinical, psychopathological and psychometric assessments (MMSE, MoCa, NPI) were performed at 12 and 24 months. **Results:** differences were revealed in the structure and dynamics of cognitive indicators in patients with dominance of affective, psychotic or behavioral symptoms. Patients with affective symptoms showed low scores on subtests of line drawing, phonemic fluency, and ability to verbal categorization ($p < 0.05$). In these individuals, with repeated measurements, the indices of delayed reproduction, retention, abstract thinking were significantly reduced in comparison with the results of the rest of the study participants ($p < 0.05$). Patients with psychotic symptoms showed the lowest indices of delayed reproduction, spatial-visual, speech tests, false reproductions both at the initial assessment and in the dynamics of observation ($p < 0.05$). But their parameters of counting, attention, working memory, "recognition" are higher in them than in representatives of other psychopathological subgroups ($p < 0.05$). It was found that mild cognitive impairment without psychopathological inclusions has a lower tendency to transform into dementia over a two-year follow-up period than MCI, in the structure of which non-cognitive psychopathological symptoms are present. **Conclusions:** non-cognitive psychopathological symptoms of MCI are heterogeneous in terms of clinical and dynamic characteristics. The structure and dynamics of cognitive indicators is different in the affective, psychotic, behavioral subgroups of patients with MCI. Individuals with affective pathology had the highest rate of MCI conversion to dementia. In patients with MCI without neuropsychiatric symptoms, a favorable course of cognitive impairment was more common than in patients with MCI with non-cognitive psychopathological symptoms.

Keywords: mild cognitive impairment (MCI); pre-dementia cognitive disorders; non-cognitive psychopathological symptoms (NPS); prognosis, risk of dementia.

For citation: Serdyuk O.V., Sidenkova A.P., Khiliuk D.A. Clinical and Dynamic Features and Prognostic Value of Non-Cognitive Psychopathological Symptoms in Mild Cognitive Impairment (MCI). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):17–28. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-17-28>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Данные многочисленных исследований указывают на закономерное увеличение встречаемости как додементных, так и тяжелых когнитивных расстройств в популяции с увеличением возраста вне зависимости от страны исследования [1–3]. Примерами могут служить Лейпцигское продольное популяционное проспективное исследование населения старше 75 лет [4], Гётеборгское комплексное исследование когнитивных, соматических показателей, уровня биомаркеров [5, 6], ретроспективное многонациональное и мультицентровое исследование в Северном Манхэттене [7], Канадское исследование здоровья и старения [8], Казахстанское исследование распространенности когнитивных расстройств среди пожилых людей [9], смещенное по выборке российское эпидемиологическое исследование ПРОМЕТЕЙ (2004–2005 гг.) [10] и другие, результаты которых подтверждают прирост случаев когнитивных нарушений в старшей возрастной когорте.

Значимость додементных расстройств отражена в международных диагностических руководствах DSM-IV, DSM-5 и МКБ-10 посредством выделения отдельных диагностических единиц «легкое когнитивное расстройство» (mild cognitive disorder) в МКБ-10, mild neurocognitive disorder в DSM-5. Метаанализ распространенности МСИ в популяции выявил, что у лиц в возрасте 60–64 лет распространенность МСИ составила 6,7% (доверительный интервал 95% [ДИ] 3,4–12,7%, I^2 11,0); в возрасте 65–69 лет — 8,4% (95% ДИ 5,2–13,4%, I^2 0); в возрасте 70–74 лет — 10,1% (95% ДИ 7,5–13,5%, I^2 5,2); в возрасте 75–79 лет — 14,8% (95% ДИ 10,1–21,1%, I^2 60,7); в возрасте 80–84 лет — 25,2% (95% ДИ 16,5–36,5%, I^2 0) [11]. Основное внимание к проблеме мягкого когнитивного снижения определяется не только фактом его широкого распространения, но и неблагоприятным прогностическим

значением данного состояния, относимого к пограничным когнитивным нарушениям между возрастной когнитивной нормой и тяжелыми когнитивными расстройствами. По мнению E.D. Huey, J.J. Manly, M.X. Tang и соавт. (2013), МСИ может быть первым когнитивным выражением болезни Альцгеймера (AD) [12]. S. Zhang, N. Smailagic, C. Hyde и соавт. (2014) указывают, что переход в деменцию угрожает 34% пациентов с МСИ [13]. Согласно мнению B.L. Plassman и соавт. (2008), ежегодный риск прогрессирования МСИ до деменции составляет до 15%, тогда как аналогичный показатель у здоровых людей старшего возраста равен 2,5% [14]. Сиднейское исследование стабильности подтипов МСИ и риска их трансформации в деменцию, работы R.O. Roberts, D.S. Knopman (2014) продемонстрировали неоднородность МСИ по типам течения и прогнозу с выделением стабильного, ревертированного типа с нормализацией когнитивных функций, прогрессирующего типа с усугублением когнитивного дефицита [15, 16]. При столь значимой распространенности и прогностическом значении МСИ до настоящего времени не имеет жестко обозначенных диагностических рамок и согласованных представлений о синдромальной структуре. Нет единства в понимании механизмов формирования и роли психопатологических симптомов, встречаемых у пациентов с синдромом МСИ [17].

Некоторые авторы исключают психиатрические симптомы из структуры когнитивного симптомокомплекса, рассматривая их как коморбидные или вторичные, не имеющие связи с начинающейся болезнью Альцгеймера или иным вариантом патологического старения, указывая на их самостоятельную динамику, не совпадающую с траекторией синдрома кинеза когнитивного расстройства [18]. Часть исследователей поддерживает мнение об облигатности когнитивных расстройств и факультативности психопатологических

симптомов при синдроме мягкого когнитивного снижения [19]. Указывая на актуальность выявления некогнитивных психопатологических симптомов на ранних этапах болезни Альцгеймера, Ассоциация по проблемам старения и болезни Альцгеймера (NIA-AA) внесла некогнитивные психопатологические и поведенческие симптомы в исследовательские критерии додементной стадии болезни Альцгеймера [20]. Необходимость включения психопатологических симптомов в структуру MCI подтверждается высокой встречаемостью этих нарушений при додементных когнитивных расстройствах и их связью с высоким риском перехода в деменцию [21]. Авторы метаобзора исследований по проблеме некогнитивных психопатологических симптомов, R. Monastero и соавт. (2009), сообщают об общей распространенности нейропсихиатрических симптомов при легком когнитивном расстройстве в диапазоне от 35 до 75–85% [18]. Эксперты Национального координационного центра Альцгеймера (NACC) выявили, что наличие хотя бы одного некогнитивного психопатологического симптома повышает риск перехода MCI в деменцию (отношение рисков 1,37; 95% ДИ 1,1–1,7), при этом риск перехода от легкой когнитивной недостаточности к слабоумию связан с аффективными (отношение рисков 1,6, 95% ДИ 1,4–1,9) и психотическими симптомами (отношение рисков 1,6, 95% ДИ 1,2–2,2) [22]. На высокую распространенность аффективных симптомов указывают результаты масштабного американского когортного исследования с выборкой более 12 тыс. человек старше 70 лет с mild neurocognitive disorder (MND по DSM-5), в ходе которого симптомы депрессии обнаружены у 13,1%, а эмоциональной неустойчивости и раздражительности — у 11,3% обследованных [23, 24]. Авторитетные отечественные и зарубежные авторы считают, что наличие депрессивных симптомов значительно увеличивает конверсию MCI в болезнь Альцгеймера и является маркером неблагоприятного прогноза перехода от легкой когнитивной недостаточности к деменции с показателями риска конверсии на 16,25% превышающего риск трансформации MCI без депрессивных симптомов в деменцию [25–29]. N. Sifarakis и соавт. (2018), M.E. Peters, S. Schwartz, D. Han и соавт. (2015), перечисляя факторы неблагоприятного прогноза трансформации легкого когнитивного расстройства в деменцию, наряду с низким образовательным уровнем выделили роль не только аффективной патологии, но и апатии, поведенческих, психотических и иных психопатологических расстройств [30, 31]. Многообразие взаимного влияния психопатологических симптомов и MCI подчеркнуто рядом авторов, что указывает на активное участие некогнитивных симптомов в синдромотаксисе когнитивного расстройства [32].

Отмечается, что психопатологические симптомы могут опережать наступление когнитивных расстройств, формируя самостоятельный специфический вариант продромального этапа когнитивного расстройства [33]. Y.E. Geda, R.O. Roberts, M.M. Mielke и соавт. (2014)

показали, что апатия, апатия, тревога, раздражительность и депрессия могут быть значимыми предикторами синдрома MCI, а эйфория, расторможенность, нарушения поведения в ночное время выступают предвестниками неамнестического типа данного синдрома [34]. Психотические симптомы в прогностическом плане ассоциированы со снижением скорости обработки информации, исполнительных функций и в меньшей степени с показателями памяти и речи [35].

Анализ научных публикаций показывает, что обобщенное понятие некогнитивных психопатологических и поведенческих расстройств недостаточное. Результаты отдельных исследований подтверждают представление о том, что депрессия, апатия, психоз — это разные клинические сущности [36]. Неоднородность психопатологических симптомов проявляется в том, что они приурочены к разным этапам синдрома когнитивного расстройства. В ходе популяционного британского исследования депрессия чаще обнаружена у пациентов с низкими показателями MMSE (17,6%), чем у пациентов без когнитивных расстройств (6%) или с легко выраженными когнитивными нарушениями (8,5%) [37]. В результате масштабного перекрестного исследования распространенности подгрупп некогнитивных симптомов более чем у 4,5 тыс. пациентов старше 60 лет с когнитивными расстройствами встречаемость любого психопатологического симптома в целом по группе составила 87,2%. При деменции некогнитивные симптомы имеют место чаще, чем при легком когнитивном расстройстве (91,2 и 79,5% соответственно; $p < 0,001$). При додементном расстройстве чаще наблюдаются депрессивные симптомы, беспокойство и раздражительность, а при деменции — апатия и возбуждение [31].

Таким образом, высокая распространенность, прогностическое значение MCI, отсутствие единого взгляда на его синдромальную структуру, клиническая неоднородность психопатологических симптомов, служащих в отдельных случаях маркерами неблагоприятного течения додементных расстройств, обосновывают актуальность настоящего исследования.

Цель: изучить клинико-динамические особенности и определить прогностическое значение некогнитивных психопатологических симптомов при синдроме MCI. В **задачи** исследования входило сравнение клинических, динамических особенностей мягкого когнитивного снижения, включающего различные психопатологические симптомы (аффективные, психотические, поведенческие и др.).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Проведено сравнительное проспективное наблюдательное исследование лиц пожилого возраста (60–75 лет), наблюдавшихся в геронтологических кабинетах ЛПУ г. Екатеринбурга с диагнозом «мягкое когнитивное снижение». Диагноз устанавливался в соответствии с операциональными критериями MCI [38]: жалобы

Таблица 1. Пол и возраст участников исследования (Pearson's Chi-Square)**Table 1.** Gender and age of study participants (Pearson's Chi-Square)

Группы исследования/Groups of patients	Пол/Gender				Медиана возраста (перцентиль), годы/ Age, y (Me)
	Мужчины/Males		Женщины/Female		
	абс.	%	абс.	%	
Основная группа/Main group (n = 189)	30	15,9	159	84,1	69,0 (62,50÷73,00)
Группа сравнения/Compared group (n = 75)	14	18,7	61	81,3	68,0 (61,00÷72,00)

Таблица 2. Образовательный уровень участников исследования (показатель достоверности различий Pearson's Chi-Square)**Table 2.** Educational level of study participants (Pearson's Chi-Square Difference Significance Indicator)

Группы исследования/Groups of patients	Наивысший индивидуальный уровень образования участников исследования/Highest level of education of participants					p
	Высшее/ Higher	Неоконченное высшее/ Incompleted higher	Среднее специальное/ Secondary special education	Полное среднее/ Secondary general education	Неполное среднее/ Incompleted secondary general education	
Основная группа/Main group (n = 189)	47,1	5,3	41,8	3,7	2,1	0,286
Группа сравнения/Compared group (n = 75)	61,3	5,3	30,7	1,3	1,3	

больного на легкое снижение памяти, подтверждаемые информантом; итоговый балл по краткой шкале оценки психического статуса (Mini-Mental State Examination, MMSE) 25–27 баллов (Folstein M.F. et al., 1975) [39]; уровень мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive decline; Mild Cognitive Impairment) по шкале глобального ухудшения (Global Deterioration Scale, GDS) (Reisberg B., Ferry S.H., de Leon M.G. et al., 1982) [40]; итоговый балл 0,5 по клинической ранговой шкале деменции (Clinical Dementia Rating, CDR) (Morris J.C., 1993) [41]; сохранность способности к повседневной активности, возможно легкое снижение в инструментальной повседневной активности. В МКБ-10 (WHO, 1992) рубрика «Мягкое когнитивное снижение» отсутствует, наиболее близка к ней рубрика «Легкое когнитивное расстройство (F06.7), предполагающая наличие четкого этиологического фактора (инфекционного, травматического и др.) центрального или системного характера.

Для решения задач исследования сформированы основная группа исследования и группа сравнения. Наличие психопатологических симптомов явилось критерием включения пациентов в основную группу исследования. Применены психометрический (MMSE, MoCa, NPI), статистический методы исследования. Анализ результатов заполнения шкалы MoCa позволил определить индивидуальный когнитивный профиль каждого пациента. Проспективный характер исследования реализован в повторных клинико-психопатологических и психометрических оценках через 12 и 24 месяца. Половозрастные характеристики участников групп исследования сопоставимы (табл. 1).

При первичной оценке медианы итоговых баллов по шкале MMSE у пациентов основной группы и группы

сравнения сопоставимы (26,000 (26,000÷27,000) и 26,000 (26,000÷27,000)).

Расчет статистических данных по полученным результатам осуществлялся с помощью статистической компьютерной программы Statistica 7 for Windows. Образовательный уровень участников исследования представлен в табл. 2.

Значимых отличий по уровню наивысшего образования участников групп исследования нет ($p > 0,05$). Большая часть представителей обеих групп имели высшее или среднее специальное образование: суммарно в основной группе — 178 человек (94,2%) и 73 человека в группе сравнения (97,3%). Лиц с начальным образованием и малограмотных среди участников исследования не было.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Заполнение «Нейропсихиатрического опросника» (Neuropsychiatric Inventory, NPI) способствовало выделению психопатологических симптомов у исследуемых. Психопатологическая совокупность у пациентов основной группы включала до четырех симптомов. Выделение доминирующего синдромаобразующего феномена позволило сформировать психопатологические кластеры (подгруппы) (аффективный, психотический, поведенческий, состояния возбуждения) [23]. Аффективная подгруппа расстройств включала депрессию/дисфорию, тревогу, апатию/равнодушие; психотическая — бредовые, галлюцинаторно-бредовые, галлюцинаторные синдромы; кластер возбуждения включал расторможенность, агитацию/агрессию, раздражительность/неустойчивость настроения; поведенческий кластер — расстройство сна и поведения в ночное время, расстройство аппетита и пищевого поведения.

Таблица 3. Когнитивные функции в психопатологических подгруппах основной группы и в группе сравнения (исходная оценка — итоговый балл MMSE, показатели субтестов шкалы MoCa) (медиана)

Table 3. Cognitive functions in psychopathological subgroups of the main group and in the comparison group (baseline score — total score for MMSE, MoCa subtest scores) (Median)

Когнитивный показатель/Cognitive indicator	Психопатологические подгруппы/Psychopathological disorders				Группа сравнения/Compared group
	Аффективная/Affective	Психотическая/Psychotic	Возбуждения/Excitation	Поведенческая/Behavioural	
MMSE (суммарный балл)/MMSE score	26,000 (26,000÷27,000)	26,000 (26,000÷27,000)	26,000 (26,000÷27,000)	26,000 (25,250÷26,000)	26,000 (26,000÷27,000).
MoCa (суммарный балл)/MoCa score	21,000 (20,000÷22,000)	22,000 (21,000÷23,000)	21,000 (21,000÷22,000)	21,000 (19,500÷21,750)	21,000 (21,000÷22,000)
Кратковременная память и непосредственное вспоминание/Short-term memory and direct recall	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин/Short-term memory and delated recall	3,000 (2,000÷3,000)	1,000 (,000÷3,000)*	3,000 (3,000÷3,000)	3,000 (2,000÷3,000)	3,000 (1,000÷3,000)
Пространственно-зрительные функции/Spatial-visual functions	2,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)*	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)
Исполнительские функции/Executive functions	,750 (,000÷1,000)*	2,000 (1,000÷2,000)	1,000 (,000÷1,000)	1,000 (1,000÷1,000)	1,000 (,000÷2,000)
Внимание, концентрация и рабочая память/Attention, concentration and working memory	,000 (,000÷1,000)*	1,000 (,000÷2,000)	,000 (,000÷0,000)*	,000 (,000÷,000)*	,000 (,000÷2,000)
Речевые функции/Speech	5,000 (4,000÷5,000)	4,000 (4,000÷5,000)*	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (5,000÷5,000)	5,000 (4,000÷5,000)
Абстрактное мышление/Abstract thinking	1,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)*	1,000 (,250÷1,750)*	2,000 (1,000÷2,000)
Ориентировка во времени, пространстве/Orientation in time and space	6,000 (5,000÷6,000)	6,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷5,750)	6,000 (5,000÷6,000)

* $p < 0,05$.

Подобное выделение психопатологических кластеров поддерживается рядом авторов, позволяя с позиций дименсионального подхода оценить вклад психопатологических нарушений в динамику когнитивного расстройства [42]. Данный подход не предполагает единства патогенетических и психопатологических механизмов когнитивных нарушений, скорее имеет утилитарное значение для решения конкретной исследовательской задачи, оставляя рассмотрение механизмов и патогенетических взаимодействий вне интереса определенного исследования. Названия психопатологических подгрупп (аффективная, психотическая, поведенческая, возбуждения), используемые в настоящей статье, носят характер условных обозначений.

Депрессивно-тревожный синдром клинически представлен сочетанием сниженного настроения, вялости, пессимизма с напряжением, внутренним беспокойством. Депрессивно-апатический проявляется угнетением мотивации, подавленностью влечений, снижением эмоционального отклика на происходящее, пассивностью, малоподвижностью пациентов. Меланхолический депрессивный синдром характеризуется ведущим аффектом тоски, аффект-обусловленными сверхценными идеями виновности, малоценности, с моторной и идеаторной заторможенностью, снижением побуждений к деятельности, анергией,

ангедонией. Психотические расстройства представлены паранойяльными монотематическими бредовыми синдромами (бред материального ущерба, бред ревности, ипохондрический бред, сутяжный бред), галлюцинаторно-бредовыми синдромами, вербальным галлюцинозом.

Показатели когнитивных функций участников подгрупп исследования приведены в табл. 3.

Несмотря на сопоставимые суммарные баллы шкал MMSE и MoCa, в результатах отдельных субтестов имеются статистически значимые отличия. В психотической подгруппе наиболее низкие результаты по объему отставленного воспроизведения, много ложных воспроизведений, снижено качество выполнения теста на оценку пространственно-зрительных способностей ($p < 0,05$). В психотической подгруппе качество выполнения «речевых» субтестов значимо ниже, чем у остальных участников исследования ($p < 0,05$). Представители психотической подгруппы и группы сравнения демонстрировали лучшие показатели счета, внимания, объема рабочей памяти, «узнавания» заданной буквы, чем участники иных психопатологических подгрупп ($p < 0,05$). Показатели субтестов рисования линий по пронумерованным точкам, фонематической беглости, способности к вербальной категоризации наиболее низкие в аффективной подгруппе ($p < 0,05$).

Таблица 4. Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективным подтипом (медиана, Wilcoxon Signed Ranks Test)**Table 4.** Dynamic assessment of cognitive functions in patients with affective subtype (median, Wilcoxon Signed Ranks Test)

Когнитивный показатель/Cognitive indicator	Период наблюдения/Period of observation			p (исходная оценка — через 12 мес./исходная оценка — через 24 мес.)/P value compared
	Исходная оценка/Initial assessment	Через 12 месяцев/12 months after	Через 24 месяца/24 months after	
MMSE (суммарный балл)/MMSE score	26,000 (26,000÷27,000)	25,000 (23,250÷26,000)	23,000 (22,000÷23,000)	0,000
MoCa (суммарный балл)/MoCa score	21,000 (20,000÷22,000)	20,000 (19,000÷21,000)	18,000 (16,000÷19,000)	0,000
Кратковременная память и непосредственное воспоминание/Short-term memory and direct recall	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,157/0,083
Кратковременная память и воспоминание, отставленное на 5 мин./Short-term memory and delayed recall	3,000 (2,000÷3,000)	2,000 (2,000÷2,000)	1,000 (0,750÷1,250)	0,000
Пространственно-зрительные функции/Spatial-visual functions	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (1,000÷2,000)	0,004/0,001
Исполнительские функции/Executive functions	1,000 (0,000÷1,000)	1,000 (0,000÷1,000)	0,000 (0,000÷1,000)	0,157/0,000
Внимание, концентрация и рабочая память/Attention, concentration and working memory	,000 (0,000÷1,000)	,000 (0,000÷1,000)	,000 (0,000÷1,000)	0,059
Речевые функции/Speech	5,000 (4,000÷5,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	0,000
Абстрактное мышление/Abstract thinking	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (1,000÷2,000)	,500 (0,000÷1,000)	0,198/0,000
Ориентировка во времени, пространстве/Orientation in time and space	6,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷6,000)	4,500 (4,000÷5,000)	0,000

Повторная сравнительная оценка когнитивных функций участников исследования, проведенная через год и через два года, выявила, что с опережением снижаются когнитивные показатели в аффективной и психотической подгруппах ($p < 0,05$) (рис. 1).

У пациентов аффективной и психотической подгрупп (как более многочисленных в нашем исследовании) проведена сравнительная динамическая оценка результатов выполнения когнитивных проб (табл. 4).

Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с аффективным подтипом МСИ выявила снижение по суммарным показателям когнитивных шкал через 12 и 24 месяца от исходной оценки ($p < 0,05$). При оценке через 12 месяцев наблюдения обнаружено статистически значимое ухудшение показателей отставленной репродукции, зрительно-пространственных, речевых функций, параметров ориентировки во времени ($p < 0,05$). Выполнение проб на оценку

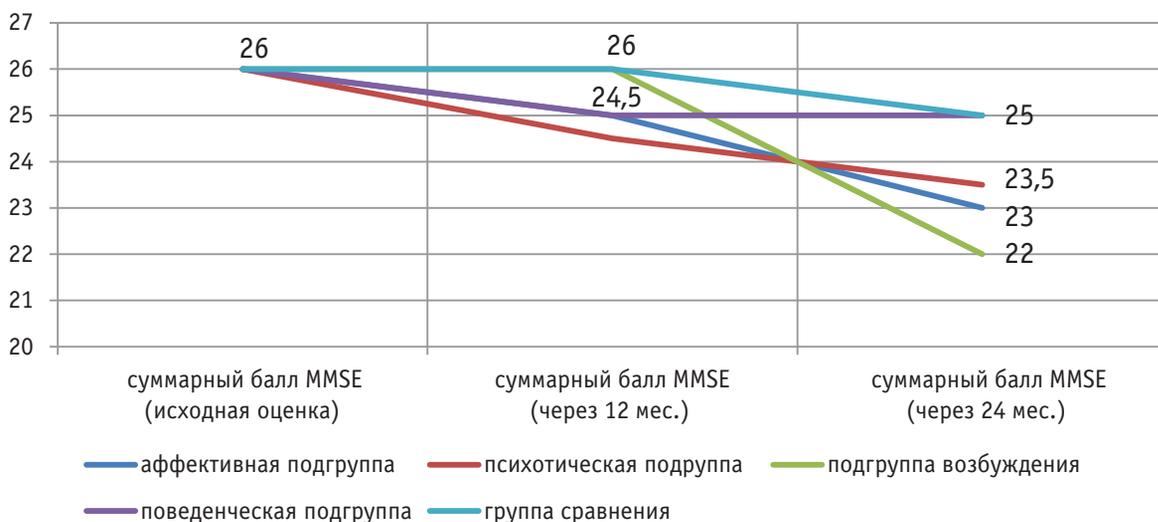
**Рис. 1.** Динамика показателей MMSE в психопатологических подгруппах**Fig. 1.** Dynamics of MMSE score in psychopathological subgroups

Таблица 5. Динамическая оценка когнитивных функций у пациентов с психотическим подтипом (медиана, Wilcoxon Signed Ranks Test)**Table 5.** Dynamic assessment of cognitive function in patients with psychotic subtype (median, Wilcoxon Signed Ranks Test)

Когнитивный показатель/Cognitive indicator	Период наблюдения/Period of observation			p
	Исходная оценка/ Initial assessment	Через 12 месяцев/ 12 months after	Через 24 месяца/ 24 months after	
	26,000 (26,000÷27,000)	24,500 (23,000÷25,500)	23,500 (22,500÷25,500)	0,000
MMSE (суммарный балл)/MMSE score	22,000 (21,000÷23,000)	21,000 (19,000÷22,000)	20,000 (18,750÷21,250)	0,001/0,000
MoCa (суммарный балл)/MoCa score	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	4,000 (4,000÷4,000)	1,000/0,083
Кратковременная память и непосредственное вспоминание/Short-term memory and direct recall	1,000 (0,000÷3,000)	1,000 (0,000÷2,000)	1,000 (0,000÷2,000)	0,025/0,000
Кратковременная память и вспоминание, отставленное на 5 мин/Short-term memory and delayed recall	1,000 (1,000÷2,000)	1,000 (0,750÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,083/0,001
Пространственно-зрительные функции/Spatial-visual functions	2,000 (1,000÷2,000)	1,500 (0,750÷2,000)	1,500 (0,750÷2,000)	0,157/0,000
Исполнительские функции/Executive functions	1,000 (0,000÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,500 (0,000÷2,000)	0,187
Внимание, концентрация и рабочая память/Attention, concentration and working memory	4,000 (4,000÷5,000)	4,000 (2,750÷5,000)	3,500 (1,750÷5,000)	0,002/0,000
Речевые функции/Speech	2,000 (1,000÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	2,000 (0,750÷2,000)	0,083
Абстрактное мышление/Abstract thinking	6,000 (5,000÷6,000)	5,000 (5,000÷5,250)	5,000 (4,000÷5,250)	0,008/0,000

исполнительских функций, абстрактного мышления достоверно снизилось через 24 месяца наблюдения ($p < 0,05$).

Аналогичный анализ проведен в психотической подгруппе (табл. 5).

Выполнение когнитивных проб в психотической подгруппе выражено ухудшилось по суммарному баллу MMSE и MoCa, а также по субтестам, адресованным к оценке речи, кратковременной памяти, отставленной репродукции, ориентировки к концу первого года наблюдения ($p < 0,05$). Исполнительская и зрительно-пространственная функции к концу второго года наблюдения существенно снизились, при относительно сохраненных внимании, оперативной памяти, абстрактном мышлении ($p > 0,05$).

Динамическая оценка суммарных показателей когнитивных шкал показала, что к концу исследования додементный уровень когнитивного расстройства сохранился лишь у 12,2% пациентов аффективной подгруппы, 21,0% пациентов с психотической симптоматикой и у более 60% в группе сравнения. У пациентов из аффективной подгруппы двухлетний прирост новых случаев деменции оказался равномерно высоким. У пациентов с психотической симптоматикой показатели первого года, сопоставимые с группой сравнения, резко возросли к концу второго года наблюдения, аналогичный сценарий наблюдался в группе сравнения, но с меньшими темпами прироста новых случаев деменции. Наихудшие показатели по отрицательной

когнитивной динамике (в сопоставлении с группой сравнения) выявлены в аффективной подгруппе ($p < 0,05$).

Оценка скорости конверсии MCI в деменцию позволила выделить условные типы течения MCI (табл. 6):

- с высоким риском конверсии в деменцию в течение первого года наблюдения;
- со средневысоким риском конверсии в деменцию за двухгодичный период наблюдения;
- благоприятное течение — сохранение статуса легкого когнитивного расстройства за два года наблюдения.

Наиболее быстрая неблагоприятная динамика наблюдается у лиц с аффективной патологией, но ко второму году наблюдения увеличивается скорость прогрессирования когнитивного снижения у лиц с психотической симптоматикой. У пациентов группы сравнения благоприятное течение встречается достоверно чаще, чем при любом психопатологическом типе основной группы ($p < 0,05$).

ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное двухлетнее сравнительное динамическое проспективное выборочное наблюдательное исследование лиц старших возрастных групп с синдромом мягкого когнитивного снижения с некогнитивными психопатологическими симптомами выявило различия в структуре и динамике когнитивных показателей

Таблица 6. Типы течения МСІ в подгруппах исследования
Table 6. Types of MCI course in study subgroups

Подгруппы психопатологических расстройств/Psychopathological groups	Типы течения МСІ/MCI evolution						Всего/Total	
	С высоким риском конверсии в деменцию/High risk of conversion to dementia		Со средневысоким риском конверсии в деменцию/Moderate risk of conversion to dementia		Благоприятное/Favorable forecast			
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Аффективная/Affective	41	46,1*	37	41,6	11	12,3	89	100
Психотическая/Psychotic	10	17,5	35	61,4*	12	21,0	57	100
Возбуждения/Excitation	3	50,0	1	16,7	2	33,3	6	100
Поведенческая/Behavioural	1	14,3	2	28,6	4	57,1	7	4,4
Группа сравнения/Compared group	13	18,6	22	36,7	38	63,3*	60	100

* $p < 0,05$.

между пациентами с доминированием аффективных, психотических и поведенческих симптомов. В процессе наблюдения обнаружены различные сценарии легкого когнитивного расстройства в психопатологических подгруппах основной группы исследования и в группе сравнения. У пациентов с психотическими симптомами выявлены самые низкие показатели отставленного воспроизведения, пространственно-зрительных, речевых проб, ложные репродукции как при первоначальной оценке, так и в динамике наблюдения, что сопоставимо с результатами С.Е. Fischer и соавт. (2020) [43]. Но параметры счета, внимания, объем рабочей памяти, «узнавания» у них выше, чем у представителей других психопатологических подгрупп ($p < 0,05$). Пациенты с аффективными симптомами показали низкие результаты субтестов рисования линий, фонематической беглости, способности к вербальной категоризации ($p < 0,05$). У этих лиц при повторных измерениях показатели отставленной репродукции, ретенции, абстрактного мышления значимо снижены в сравнении с результатами остальных участников исследования ($p < 0,05$).

Сопоставление собственных результатов с итогами уже упомянутого масштабного когортного исследования по оценке значения психопатологических симптомов для прогнозирования деменции выявило сходные результаты, указывающие на то, что различные некогнитивные психопатологические симптомы демонстрировали связь с возникшей деменцией [23]. В нашем исследовании показано, что темп когнитивного снижения и конверсия МСІ в деменцию неравномерны в подгруппах исследования, что позволило выделить типы течения МСІ: «с высоким риском конверсии в деменцию», «со средневысоким риском конверсии в деменцию», «благоприятный». Обнаружено, что легкое когнитивное расстройство без психопатологических включений имеет меньшую тенденцию к трансформации в деменцию за двухлетний период наблюдения, что согласуется с данными Z. Ismail и соавт. (2016) о том, что некогнитивные симптомы при мягком когнитивном снижении представляют больший риск перехода

в деменцию по сравнению с пациентами с мягким когнитивным снижением без психопатологических симптомов [44].

ВЫВОДЫ

Некогнитивные психопатологические симптомы мягкого когнитивного снижения неоднородны по клиническим и динамическим характеристикам. Структура и динамика когнитивных показателей различна в аффективной, психотической, поведенческой подгруппах и подгруппе возбуждения и отличается по аналогичным показателям от динамики легкого когнитивного расстройства без психопатологических симптомов. В аффективной подгруппе выявлено значимое ухудшение ретенции, отставленной репродукции, качество исполнительских функций. В психотической подгруппе определялось выраженное нарушение речи, пространственного гнозиса, отставленной репродукции ($p < 0,05$). Темп когнитивного снижения и переход додементного когнитивного расстройства в деменцию неравномерный, выделены типы течения МСІ «с высоким риском конверсии в деменцию», «со средневысоким риском конверсии в деменцию», «благоприятный». У пациентов с МСІ без психопатологических симптомов благоприятное течение когнитивного расстройства встречалось чаще, чем при МСІ с психопатологическими симптомами. У лиц с аффективной патологией наблюдалась самая высокая скорость конверсии МСІ в деменцию.

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 YaB. Social'no-sredovye faktory i sostoyanie psicheskogo zdorov'ya pozhilogo naseleniya (kliniko-epidemiologicheskoe issledovanie). *Vestnik RAMN*. 2002;9:15–20. (In Russ.).

2. Гаврилова СИ, Калын ЯБ. Социальные факторы и психические расстройства в пожилом и старческом возрасте. Руководство по социальной психиатрии. Под ред. Т.Б. Дмитриевой, Б.С. Положего. М.: МИА;2009:174–195.
Gavrilova SI, Kalyn YaB. Social'nye faktoryi i psihicheskie skierasstrojstva v pozhilom I starcheskom vozraste. In: Rukovodstvo po social'noj psihiatrii. Pod red. T.B. Dmitrievoj, B.S. Polozhego. M.: MIA;2009:174–195. (In Russ.).
3. Гаврилова СИ, Федорова ЯБ, Рощина ИФ, Коровайцева ГИ. Прогноз синдрома мягкого когнитивного снижения по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2007;107(1):4–10.
Gavrilova SI, Fedorova YaB, Roshchina IF, Korovajceva GI. Prognosis of syndrome of mild cognitive impairment on data of two years follow-up. *Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2007;107(1):4–10. (In Russ.).
4. Busse A, Bischof J, Riedel-Heller SG, Angermeyer MC. Mild cognitive impairment: prevalence and incidence according to different diagnostic criteria. Results of the Leipzig Longitudinal Study of the Aged (LEILA75+). *Br. J. Psychiatry*. 2003;182:449–454. PMID: 12724250
5. Kern S, Zetterberg H, Kern J, Zettergren A, Waern M, Höglund K, Andreasson U, Wetterberg H, Börjesson-Hanson A, Blennow K, Skoog I. Prevalence of preclinical Alzheimer disease: Comparison of current classification systems. *Neurology*. 2018;90(19):e1682–e1691. doi: 10.1212/WNL.0000000000005476. Epub 2018 Apr 13. PMID: 29653987; PMID: PMC5952969
6. Palmer K, Bäckman L, Winblad B, Fratiglioni L. Mild cognitive impairment in the general population: occurrence and progression to Alzheimer disease. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2008;16(7):603–611. doi: 10.1097/JGP.0b013e3181753a64. PMID: 18591580
7. Lopez OL, Jagust WJ, DeKosky ST, Becker JT, Fitzpatrick A, Dulberg C, Breitner J, Lyketsos C, Jones B, Kawas C, Carlson M, Kuller LH. Prevalence and classification of mild cognitive impairment in the Cardiovascular Health Study Cognition Study: part 1. *Arch. Neurol*. 2003;60(10):1385–1389. doi: 10.1001/archneur.60.10.1385. PMID: 14568808
8. Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Stern Y, Vonsattel JP, Mayeux R. Frequency and course of mild cognitive impairment in a multiethnic community. *Ann. Neurol*. 2008;63(4):494–506. doi: 10.1002/ana.21326. PMID: 18300306; PMID: PMC2375143
9. Ернзарова ЖШ, Асылбек А, Ешманова АК, Игисенова А, Умутбаева ГБ, Абикулова АК, Аканова АА, Маншарипова АТ, Молдабек ГК, Толеуова ДЖ, Белтенова АГ, Бейсенай УК. Определение потребности пациентов пожилого и старческого возраста в медико-социальной и психологической помощи. *Medicine (Almaty)*. 2016;11(173):81–86.
Ernazarova ZhSh, Asylbek A, Eshmanova AK, Igisenova A, Umutbaeva GB, Abikulova AK, Akanova AA, Mansharipova AT, Moldabek GK, Toleuova DZh, Beltenova AG, Bejsenaj UK. Opredelenie potrebnosti pacientov pozhilogo I starcheskogo vozrasta v mediko-social'noj I psihologicheskoy pomoshchi. *Medicine (Almaty)*. 2016;11(173):81–86. (In Russ.).
10. Захаров ВВ. Дофаминергическая и норадренергическая терапия когнитивных нарушений. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2006;106(9):43–47.
Zaharov VV. Dofaminergic and noradrenergic therapy of cognitive disorders. *Zhurnal neurologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2006;106(9):43–47. (In Russ.).
11. Petersen RC, Lopez O, Armstrong MJ, Getchius TSD, Ganguli M, Gloss D, Gronseth GS, Marson D, Pringsheim T, Day GS, Sager M, Stevens J, Rae-Grant A. Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*. 2018;90(3):126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826. PMID: 29282327; PMID: PMC5772157
12. Huey ED, Manly JJ, Tang MX, Schupf N, Brickman AM, Manoochehri M, Mez J, DeCarli C, Devanand DP, Mayeux R. Course and etiology of dysexecutive MCI in a community sample. *Alzheimers Dement*. 2013;9(6):632–639. doi: 10.1016/j.jalz.2012.10.014. PMID: 23452959; PMID: PMC3933297
13. Zhang S, Smailagic N, Hyde C, Noel-Storr AH, Takwoingi Y, McShane R, Feng J. (11)C-PIB-PET for the early diagnosis of Alzheimer's disease dementia and other dementias in people with mild cognitive impairment (MCI). *Cochrane Database Syst. Rev*. 2014;2014(7):CD010386. doi: 10.1002/14651858.CD010386.pub2. PMID: 25052054; PMID: PMC6464750
14. Plassman BL, Langa KM, Fisher GG, Heeringa SG, Weir DR, Ofstedal MB, Burke JR, Hurd MD, Potter GG, Rodgers WL, Steffens DC, McArdle JJ, Willis RJ, Wallace RB. Prevalence of cognitive impairment without dementia in the United States. *Ann. Intern. Med*. 2008;148(6):427–434. doi: 10.7326/0003-4819-148-6-200803180-00005. Erratum in: *Ann. Intern. Med*. 2009;151(4):291–292. PMID: 18347351; PMID: PMC2670458
15. Aerts L, Heffernan M, Kochan NA, Crawford JD, Draper B, Trollor JN, Sachdev PS, Brodaty H. Effects of MCI subtype and reversion on progression to dementia in a community sample. *Neurology*. 2017;88(23):2225–2232. doi: 10.1212/WNL.000000000000401
16. Roberts RO, Knopman DS, Mielke MM, Cha RH, Pankratz VS, Christianson TJ, Geda YE, Boeve BF, Ivnik RJ, Tangalos EG, Rocca WA, Petersen RC. Higher risk of progression to dementia in mild

- cognitive impairment cases who revert to normal. *Neurology*. 2014;82(4):317–325. doi: 10.1212/WNL.0000000000000055
17. Гаврилова СИ. Додементные нейрокогнитивные расстройства: диагностические и терапевтические аспекты. *Обзор психиатрии и медицинской психологии*. 2018;1:89–98. Gavrilova SI. Dodementnye nejrokognitivnye rasstrojstva: diagnosticheskie i terapevticheskie aspekty. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii*. 2018;1:89–98. (In Russ.).
 18. Monastero R, Mangialasca F, Camarda C, Ercolani S, Camarda R. A systematic review of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment. *J. Alzheimers Dis*. 2009;18(1):11–30. doi: 10.3233/JAD-2009-1120. PMID: 19542627
 19. Lopez OL, Becker JT, Sweet RA. Non-cognitive symptoms in mild cognitive impairment subjects. *Neurocase*. 2005;11(1):65–71. doi: 10.1080/13554790490896893. PMID: 15804926
 20. Jack CR Jr, Bennett DA, Blennow K, Carrillo 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. *Alzheimers Dement*. 2018;14(4):535–562. doi: 10.1016/j.jalz.2018.02.018. PMID: 29653606; PMCID: PMC5958625
 21. Peters ME, Rosenberg PB, Steinberg M, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Hayden KM, Breitner J, Tschanz JT, Lyketsos CG; Cache County Investigators. Neuropsychiatric symptoms as risk factors for progression from CIND to dementia: the Cache County Study. *Am. J. Geriatr. Psychiatry*. 2013;21(11):1116–1124. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.049. PMID: 23567370; PMCID: PMC3525756
 22. Liew TM. Symptom Clusters of Neuropsychiatric Symptoms in Mild Cognitive Impairment and Their Comparative Risks of Dementia: A Cohort Study of 8530 Older Persons. *J. Am. Med. Dir. Assoc*. 2019;20(8):1054.e1 — 1054.e9. doi: 10.1016/j.jamda.2019.02.012. Epub 2019 Mar 26. PMID: 30926409; PMCID: PMC6663577
 23. Liew TM. Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res. Ther*. 2020;12(1):35. doi: 10.1186/s13195-020-00604-7. PMID: 32234066; PMCID: PMC7110750
 24. Volkert J, Schulz H, Härter M, Włodarczyk O, Andreas S. The prevalence of mental disorders in older people in Western countries — a meta-analysis. *Ageing Res. Rev*. 2013;12(1):339–353. doi: 10.1016/j.arr.2012.09.004. PMID: 23000171
 25. Гантман МВ. Выявление деменции на амбулаторном приеме пожилых. *Современная терапия в психиатрии и неврологии*. 2016;3:4–8. Gantman MV. Vyyavlenie demencii na ambulatornom prieme pozilyh. *Sovremennaya terapiya v psikiatrii i neurologii*. 2016;3:4–8. (In Russ.).
 26. Сафарова ТП. Депрессивные расстройства в позднем возрасте: особенности клиники и течения. *Психиатрия*. 2019;17(3):87–97. Safarova TP. Depressive disorders in old age: clinical features and course. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2019;17(3):87–97. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2019-17-3-87-97
 27. Селезнева НД, Пономарева ЕВ. Депрессивные расстройства в структуре деменции, обусловленной болезнью Альцгеймера: корреляции с динамикой когнитивного дефицита Сборник научных материалов симпозиума «Современное состояние исследований, диагностика и терапия нейродегенеративных заболеваний». Москва, 17–18 ноября 2005 г. Институт биохимической физики им. Н.М. Эммануэля РАН:15–22. Selezneva ND, Ponomareva EV. Depressivnye rasstrojstva v strukture demencij, obuslovlennoj bolezn'yu Al'cgejmera: korrelyacii s dinamikoj kognitivnogo deficita Sbornik nauchnyh materialov simpoziuma «Sovremennoe sostoyanie issledovaniy, diagnostika i terapiya nejrodegenerativnyh zabolevanij». Moskva, 17–18 noyabrya 2005 g. Institut bihimicheskoy fiziki im. N.M. Emmanuelya RAN:15–22. (In Russ.).
 28. Pandya SY, Clem MA, Silva LM, Woon FL. Does mild cognitive impairment always lead to dementia? A review. *J. Neurol. Sci*. 2016;369:57–62. doi: 10.1016/j.jns.2016.07.055. Epub 2016 Jul 26. PMID: 27653867
 29. Xu J, Li Q, Qin W, Jun Li M, Zhuo C, Liu H, Liu F, Wang J, Schumann G, Yu C. Neurobiological substrates underlying the effect of genomic risk for depression on the conversion of amnesic mild cognitive impairment. *Brain*. 2018;141(12):3457–3471. doi: 10.1093/brain/awy277. PMID: 30445590; PMCID: PMC6693294
 30. Peters ME, Schwartz S, Han D, Rabins PV, Steinberg M, Tschanz JT, Lyketsos Constantine G. Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study Neuropsychiatric symptoms as predictors of progression to severe Alzheimer's dementia and death: the Cache County Dementia Progression Study. *Am. J. Psychiatry*. 2015;172(5):460–465. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14040480
 31. Siafarikas N, Selbaek G, Fladby T, Šaltytė Benth J, Auning E, Aarsland D. Frequency and subgroups of neuropsychiatric symptoms in mild cognitive impairment and different stages of dementia in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr*. 2018;30(1):103–113. doi:10.1017/S1041610217001879
 32. Сиденкова АП. Особенности проявления тревоги у пациентов старших возрастных групп с разными типами умеренного когнитивного расстройства. *Журнал неврологии и психиатрии имени*

- C.C. Корсакова. 2017;117(11):45–50. doi: 10.17116/jnevro201711711145-50
- Sidenkova AP. Characteristics of anxiety in patients of older age groups with different types of mild cognitive disorder. *S.S. Korsakov Journal of neurology and psychiatry*. 2017;117(11):45–50. (In Russ.). 10.17116/jnevro201711711145-50
33. Taragano FE, Allegri RF, Krupitzki H, Sarasola DR, Serrano CM, Loñ L, Lyketsos CG. Mild behavioral impairment and risk of dementia: a prospective cohort study of 358 patients. *J. Clin. Psychiatry*. 2009;70(4):584–592. doi: 10.4088/jcp.08m04181. Epub 2009 Mar 24. PMID: 19323967; PMCID: PMC2711522
34. Geda YE, Roberts RO, Mielke MM, Knopman DS, Christianson TJ, Pankratz VS, Boeve BF, Sochor O, Tangalos EG, Petersen RC, Rocca WA. Baseline neuropsychiatric symptoms and the risk of incident mild cognitive impairment: a population-based study. *Am. J. Psychiatry*. 2014;171(5):572–581. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.13060821. PMID: 24700290; PMCID: PMC4057095
35. Liew TM. Neuropsychiatric symptoms in cognitively normal older persons, and the association with Alzheimer's and non-Alzheimer's dementia. *Alzheimers Res. Ther*. 2020;12(1):35. doi: 10.1186/s13195-020-00604-7. PMID: 32234066; PMCID: PMC7110750
36. Tagariello P, Girardi P, Amore M. Depression and apathy in dementia: same syndrome or different constructs? A critical review. *Arch. Gerontol. Geriatr*. 2009;49(2):246–249. doi: 10.1016/j.archger.2008.09.002. PMID: 19022508
37. Artero S, Ancelin ML, Portet F, Dupuy A, Berr C, Dartigues JF, Tzourio C, Rouaud O, Poncet M, Pasquier F, Auriacombe S, Touchon J, Ritchie K. Risk profiles for mild cognitive impairment and progression to dementia are gender specific. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*. 2008;79(9):979–984. doi: 10.1136/jnnp.2007.136903. PMID: 18450788
38. Golomb J, Kluger A, Garrard P, Ferris S. Clinician's manual on mild cognitive impairment. London: Science Press Ltd., 2001:56.
39. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res*. 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6. PMID: 1202204
40. Reisberg B, Ferris SH, de Leon MJ, Crook T. The Global Deterioration Scale for assessment of primary degenerative dementia. *Am. J. Psychiatry*. 1982;139(9):1136–1139. doi: 10.1176/ajp.139.9.1136
41. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–2414. doi: 10.1212/wnl.43.11.2412-a. PMID: 8232972
42. Rosenberg PB, Mielke MM, Appleby BS, Oh ES, Geda YE, Lyketsos CG. The association of neuropsychiatric symptoms in MCI with incident dementia and Alzheimer disease. *Am. J. Geriatric Psychiatry*. 2013;21(7):685–695. doi: 10.1016/j.jagp.2013.01.006
43. Fischer CE, Ismail Z, Youakim JM, Creese B, Kumar S, Nuñez N, Ryan Darby R, Di Vita A, D'Antonio F, de Lena C, McGeown WJ, Ramit R, Rasmussen J, Bell J, Wang H, Bruneau MA, Panegyres PK, Lanctôt KL, Agüera-Ortiz L, Lyketsos C, Cummings J, Jeste DV, Sano M, Devanand DP, Sweet RA, Ballard C. Revisiting criteria for psychosis in Alzheimer's disease and related dementias: toward better phenotypic classification and biomarker research. *J. Alzheimers Dis*. 2020;73(3):1143–1156. doi: 10.3233/JAD-190828
44. Ismail Z, Smith EE, Geda Y, Sultzer D, Brodaty H, Smith G, Agüera-Ortiz L, Sweet R, Miller D, Lyketsos CG; ISTAART Neuropsychiatric Symptoms Professional Interest Area. Neuropsychiatric symptoms as early manifestations of emergent dementia: Provisional diagnostic criteria for mild behavioral impairment. *Alzheimers Dement*. 2016;12(2):195–202. doi: 10.1016/j.jalz.2015.05.017. PMID: 26096665; PMCID: PMC4684483

Сведения об авторах

Сердюк Олег Викторович, главный врач, ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница», Екатеринбург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-9536-0329>

E-mail: ovs1303@gmail.com

Сиденкова Алена Петровна, доктор медицинских наук, заведующая кафедрой психиатрии, психотерапии и наркологии, ФГБОУ ВО «Уральский государственный медицинский университет Минздрава России», Екатеринбург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

E-mail: sidenkovs@mail.ru

Хилюк Дарья Андреевна, психиатр, ГБУЗ Свердловской области «Свердловская областная клиническая психиатрическая больница», Екатеринбург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-6766-8502>

E-mail: dianovada@yandex.ru

Information about the authors

Oleg V. Serdyuk, Chief Physician, "Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital", Yekaterinburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

E-mail: ovs1303@gmail.com

Alena P. Sidenkova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of Psychiatry, Psychotherapy and Narcology Department, Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education "Ural State Medical University of the Ministry of Health of Russia", Yekaterinburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5142-3992>

E-mail: sidenkovs@mail.ru

Daria A. Khiliuk, Psychiatrist, "Sverdlovsk Regional Clinical Psychiatric Hospital", Yekaterinburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6766-8502>

E-mail: dianovada@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Сиденкова Алена Петровна/Alena P. Sidenkova

E-mail: sidenkovs@mail.ru

Дата поступления 25.10.2020
Received 25.10.2020

Дата рецензии 25.12.2020
Revised 25.12.2020

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра

Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Обоснование: ранняя нозологическая квалификация юношеских депрессий и обнаружение в их структуре отдельных феноменов шизофренического спектра позволяет определить начало эндогенного процесса и осуществить своевременную терапевтическую интервенцию. Этому способствует комплексный подход, основанный на тщательной психопатологической оценке пациентов и определении индивидуальных иммунологических показателей крови. **Цель:** определение маркеров воспаления при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра (АСШС) во взаимосвязи с особенностями их клинического проявления и ответом на терапию. **Пациенты и методы:** обследованы 50 больных в возрасте от 16 до 25 лет с первой депрессией, из них 26 человек с аттенуированными психотическими симптомами (АПС) и 24 пациента с аттенуированными негативными симптомами (АНС). Группа контроля состояла из 19 психически здоровых добровольцев. В плазме крови измеряли активность лейкоцитарной эластазы (ЛЭ), α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ) и уровень аутоантител (АТ) к S100 β и основному белку миелина (ОБМ). Соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ определяли как лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ). Клинико-психометрическое (шкалы HDRS, SOPS, SANS) и иммунологическое обследования проводили при поступлении в стационар и при выписке. **Результаты:** выявлены различные профили иммунологических показателей у пациентов с юношескими депрессиями с АСШС, отражающие разные варианты воспалительного ответа на патологический процесс. Лишь у 24% больных, независимо от выделенных клинических групп, можно констатировать сбалансированный иммунный ответ. Воспалительный ответ у 76% обследованных отличается разной степенью недостаточности функциональной активности нейтрофилов на фоне повышения активности α_1 -ПИ, т.е. сниженным ЛИИ. В 44% случаев снижение ЛИИ сопровождается также повышением уровня АТ к S100 β . Подтверждена связь иммунологических профилей с клинической тяжестью депрессий с АПС и АНС и ответом на терапию. **Выводы:** полученные результаты расширяют представления о патогенетических механизмах юношеских депрессий с АСШС и свидетельствуют о различных вариантах воспалительного ответа, ассоциированного с этими патологическими состояниями.

Ключевые слова: юношеские депрессии; аттенуированные симптомы шизофренического спектра; позитивная и негативная симптоматика; воспалительные и аутоиммунные маркеры.

Для цитирования: Зозуля С.А., Омельченко М.А., Сарманова З.В., Мигалина В.В., Каледа В.Г., Ключник Т.П. Особенности воспалительного ответа при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра. *Психиатрия*. 2021;19(2):29–38. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38>

Конфликт интересов отсутствует

Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum

Zozulya S.A., Omelchenko M.A., Sarmanova Z.V., Migalina V.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P.
FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation

RESEARCH

Summary

Background: early nosological qualification of juvenile depression and detection in its structure of specific phenomena of schizophrenic spectrum makes it possible to identify the onset of an endogenous process and to provide timely therapeutic intervention. This becomes possible using an integrated approach based on a psychopathological assessment of patients and the determination of individual immunological indicators of blood. **The objective:** to determine the inflammation markers in patients with juvenile depression with attenuated symptoms of schizophrenic spectrum (ASSS) in relation to features of their clinical manifestation and response to therapy. **Patients and methods:** 50 patients aged 16 to 25 years with first depressive episode with ASSS (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8), of which 26 patients with attenuated psychotic symptoms (APS) and 24 ones with attenuated negative symptoms (ANS). The control group consisted of 19 mentally healthy volunteers. The leukocyte elastase (LE) and α_1 -proteinase inhibitor (α_1 -PI) activity and the level of autoantibodies (AB) to S100 β and MBP were measured in blood plasma. The ratio of LE to α_1 -PI activity was defined as a leukocyte-inhibitory index (LII). Clinical and psychometric assessment (HDRS, SOPS, SANS scales) as well as immunological examination were carried out at admission to the hospital and at discharge.

Results: the differences revealed in profiles of immunological parameters in patients with juvenile depression with ASSS reflect the different variants of the inflammatory response to pathological process. Regardless of the identified clinical group, only 24% of patients were characterized by a balanced immune response. The inflammatory response in 76% of cases was accompanied by varying degrees of insufficiency of neutrophils functional activity and an increase in α_1 -PI activity, i.e. reduced LII. In 44% of cases, a decrease in LII was also accompanied by an increase in the level of AB to S100 β . The relationship between immunological profiles and clinical severity of depression with APS and ANS was confirmed. The patients with balanced immune response without an autoimmune component have the best therapeutic response. **Conclusions:** the results extend the concepts of the pathogenetic mechanisms of juvenile depression with ASSS and indicate various variants of inflammatory response associated with this pathological condition. Immunological analysis complements the clinical examination of patients in terms of assessing the severity of condition, prediction of the disease course and response to therapy.

Keywords: juvenile depression; attenuated symptoms of schizophrenic spectrum; positive and negative symptoms; inflammatory and autoimmune markers.

For citation: Zozulya S.A., Omelchenko M.A., Sarmanova Z.V., Migalina V.V., Kaleda V.G., Klyushnik T.P. Features of Inflammatory Response in Juvenile Depression with Attenuated Symptoms of Schizophrenic Spectrum. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):29–38. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-29-38>

There is no conflict of interests

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время фокус внимания исследователей направлен на профилактику психических заболеваний, в том числе относящихся к шизофреническому спектру. Поиск возможностей их раннего распознавания и проведения терапевтической интервенции позволит приостановить или даже прекратить течение эндогенного процесса и сохранить высокий уровень качества жизни [1]. По данным ретроспективных исследований больных с шизофренией, отдельные неспецифические психопатологические симптомы можно обнаружить уже в раннем подростковом возрасте, т.е. более чем за 10 лет до манифестации психоза [2]. На доманифестном этапе, который приходится на юношеский возраст [3], часто выявляются собственно депрессивные симптомы (60%) [4], самоповреждения (49%) и суицидальные мысли (66%) [5], что также может встречаться в рамках депрессивного синдрома. Таким образом, юношеские депрессии требуют тщательного психопатологического анализа в отношении их нозологической квалификации, а обнаружение в их структуре отдельных феноменов шизофренического спектра, к основным из которых по современной модели шизофрении относятся позитивные и негативные симптомы [6], позволит предположить начало эндогенного процесса.

С биологической точки зрения одним из патогенетических звеньев первого психотического приступа, развивающегося в юношеском возрасте, является нейровоспаление, ассоциированное с наличием воспалительных реакций в кровяном русле [7, 8]. Этот процесс сопровождается повышением в крови уровня различных гуморальных (плазменных) медиаторов воспаления, а также молекул, высвобождающихся из клеток в ходе воспалительной реакции [9, 10].

Результатами собственных исследований неоднократно показано повышение ряда иммунологических показателей (воспалительных и аутоиммунных маркеров) в крови пациентов с шизофренией и аффективными расстройствами [11–13], а также наличие корреляций уровня этих маркеров с остротой и тяжестью психотического состояния пациентов [14]. В качестве

воспалительных маркеров в данной работе определяли энзиматическую активность протеолитического фермента нейтрофилов — лейкоцитарной эластазы (ЛЭ) и функциональную активность ее ингибитора — α_1 -протеиназного ингибитора (α_1 -ПИ), синтезирующегося в печени и являющегося одновременно белком острой фазы воспаления. В качестве аутоиммунных маркеров рассматривали уровень аутоантител к нейроантителам S100 β и ОБМ, характеризующий активность приобретенного (специфического звена) иммунитета и, как было показано ранее, сопровождающий наиболее тяжелое течение патологического процесса в мозге [15].

Целью настоящего исследования было определение маркеров воспаления при юношеских депрессиях с аттенуированными симптомами шизофренического спектра (АСШС) во взаимосвязи с особенностями их клинического проявления и ответом на проведенную терапию.

Комплексный клинический и биологический подход к изучению юношеских депрессий позволит определить патогенетические закономерности их развития, обосновать оценку степени тяжести состояния, а также способствовать ранней нозологической верификации и оптимизации терапии.

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отдела юношеской психиатрии (руководитель — д.м.н., профессор В.Г. Каледа) совместно с лабораторией нейробиологии (зав. лабораторией — д.м.н., профессор Т.П. Ключник) ФГБНУ «НЦПЗ» (директор — д.м.н., профессор Т.П. Ключник).

Обследованы 50 больных в возрасте от 16 до 25 лет (средний возраст $19,4 \pm 2,4$ года) с первой депрессией с аттенуированными (ослабленными) психотическими и негативными симптомами шизофренического спектра. «Подпороговая» степень выраженности, с одной стороны, делала их доступными для выявления, а с другой — не позволяла диагностировать в рамках шизофрении (F32.1, F32.2, F32.28, F32.8 по МКБ-10).

Все пациенты госпитализировались в клинику ФГБНУ «НЦПЗ» с 2016 по 2019 г.

Критериями включения были юношеский возраст (16–25 лет), впервые развившееся депрессивное состояние, добровольное информированное согласие на участие в исследовании.

К критериям невключения относились сопутствующая психическая патология, наличие анамнестических данных о нарушениях психического развития, отчетливые психотические симптомы, позволяющие диагностировать психотическую депрессию с конгруэнтным (F32.33) и неконгруэнтным (F32.34) аффекту бредом, клинически значимые хронические соматические и неврологические заболевания, а также наличие инфекционных, воспалительных и аутоиммунных заболеваний в течение двух месяцев до начала обследования.

По особенностям психопатологической структуры юношеских депрессий выделены две клинические группы пациентов: 1-я группа (26 человек; 52%) — с аттенуированными психотическими симптомами (АПС), которые с психопатологической точки зрения представляли собой отдельные симптомы бредового и галлюцинаторного регистров, ослабленные по выраженности или по продолжительности и не достигающие степени «истинных» психотических, и 2-я группа (24 человека; 48%) — с рудиментарными негативными симптомами, отличающимися парциальностью и потенциальной обратимостью, что не позволяло отнести их к классическим негативным симптомам и оправдывало определение их как «аттенуированных» (АНС) [16]. С психопатологической точки зрения АСШС в структуре юношеских депрессий в обеих клинических группах рассматривались как эквивалент патогномичной для шизофрении позитивной и негативной симптоматики и расценивались как фактор риска развития шизофрении.

Клинико-психопатологическое и психометрическое обследования по шкалам оценки выраженности депрессивных симптомов (Hamilton Depression Rating Scale — HDRS), продромальных симптомов (Scale of Prodromal Symptoms — SOPS) и негативных симптомов (Scale for Assessment of Negative Symptoms — SANS) проводились дважды: при поступлении в стационар и при выписке на этапе становления ремиссии.

Средняя продолжительность депрессивного состояния у всех изученных больных составила в среднем $20,5 \pm 16,5$ месяца (1-я группа — $13,7 \pm 11,7$ месяца; 2-я группа — $28,5 \pm 18,1$ месяца). Однако при психопатологическом обследовании было выявлено, что развитию отчетливых клинических признаков депрессии, как правило, предшествовал инициальный этап, представленный неочерченными аффективными колебаниями, отдельными симптомами неврозоподобного, психопатоподобного уровня и снижением уровня социально-трудовой адаптации. Продолжительность депрессии с учетом инициального этапа достигала в среднем $33,4 \pm 16,8$ месяца (1-я группа — $28,5 \pm 16,5$ месяца; 2-я группа — $39,1 \pm 15,4$ месяца).

Группа контроля состояла из 19 психически здоровых добровольцев, сопоставимых по возрасту с группой пациентов (средний возраст $20,7 \pm 1,4$ года).

В плазме крови пациентов обеих клинических групп и группы контроля сравнивали ряд иммунологических показателей. Энзиматическую активность ЛЭ определяли ферментативным спектрофотометрическим методом (спектрофотометр Ultrospec 5300 [Amercham]) с использованием субстрата N-tert-бутоксикарбонил-L-аланин-паранитрофенилового эфира (ICN Biomedical Inc.) [17]. Функциональную активность α_1 -ПИ измеряли спектрофотометрическим методом, основанным на взаимодействии ингибитора с трипсином, используя в качестве субстрата N- α -бензоил-L-аргинин этиловый эфир гидрохлорид (ICN Biomedical Inc.) [18]. Измерение проводили с помощью программы SWIFT 1000 Reaction Kinetics (Version 2.03, Biochrom Ltd). Соотношение активности ЛЭ и α_1 -ПИ оценивали как лейкоцитарно-ингибиторный индекс (ЛИИ). Для количественного определения уровня аутоантител к белкам S100 β (АТ к S100 β) и основному белку миеллина (АТ к ОБМ) использовали вариант иммуноферментного анализа, разработанный Т.П. Ключник с соавт. [19]. Измерение проводили на многоканальном спектрофотометре «Multiskan RC» (Labsystems, Финляндия).

Выбор указанных воспалительных маркеров обусловлен ролью нейтрофилов в развитии воспалительных реакций. Активация нейтрофилов и повышение энзиматической активности их протеолитических ферментов и в первую очередь ЛЭ является важнейшей составляющей воспалительных реакций и изменения проницаемости сосудов (в том числе сосудов гематоэнцефалического барьера при заболеваниях мозга) [20]. В качестве ингибитора деструктивного протеолитического потенциала ЛЭ выступает острофазный белок α_1 -ПИ [21]. Показано, что соотношение протеаз и их ингибиторов — лейкоцитарно-ингибиторный индекс — в значительной мере определяет течение и исход воспалительной реакции [22, 23]. Повышение уровня антител к нейроантигенам рассматривается в качестве фактора, свидетельствующего о более тяжелом патологическом процессе в мозге, ассоциированном с деструктивными изменениями [24].

Исследование проведено с соблюдением прав, интересов и личного достоинства участников в соответствии с Хельсинкской декларацией Всемирной медицинской ассоциации 1964 г. и пересмотра 2013 г. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ФГБНУ «НЦПЗ» (протокол № 281 от 05.05.2016 г.).

Статистический анализ осуществляли в пакете программ Statistica 10.0 и IBM SPSS Statistics 26. Поскольку при проверке нормальности распределения показателей по критерию Шапиро–Уилка анализируемая выборка не соответствовала закону нормального распределения, полученные данные были проанализированы с помощью непараметрических статистических методов. Результаты представлены

Таблица 1. Иммунологические показатели плазмы крови у пациентов с юношескими депрессиями с АСШС и в контрольной группе (Me (IQR))

Table 1. Immunological indicators of blood plasma in patients with juvenile depression with ASSS and in control group (Me (IQR))

Группы/Groups	Иммунологические показатели/Immunological indicators				
	активность ЛЭ, нмоль/мин × мл/LE activity, nmol/min-ml	активность α_1 -ПИ, ИЕ/мл/ α_1 -PI activity, IU/ml	ЛИИ/LII	АТ к S100 β , ед. опт. пл./AB to S100 β , OD	АТ к ОБМ ед. опт. пл./AB to MBP, OD
Клиническая группа (юношеские депрессии с АСШС)/Clinical group (juvenile depression with ASSS) (n = 50)	239,8* (213,8–261,4) p < 0,001	43,6** (36,9–51,7) p < 0,001	5,55* (4,4–6,7) p = 0,008	0,69 (0,63–0,78) p = 0,593	0,68 (0,60–0,79) p = 0,361
Контрольная группа/Control group (n = 34)	207,4 (196,4–218,8)	33,3 (30,2–35,6)	6,45 (5,85–6,7)	0,68 (0,61–0,77)	0,72 (0,65–0,82)

* p < 0,01; ** p < 0,001 — статистически значимые различия с контролем.

* p < 0,01; ** p < 0,001 — significant differences with controls.

в виде медианы Me и интерквартильных размахов IQR (Q1–Q3). Внутригрупповое сравнение выполнено с использованием критерия Краскела–Уоллиса, попарное сравнение групп — критерия Манна–Уитни. Сопряженность показателей оценивали с помощью критерия χ^2 Пирсона. Сравнение связанных совокупностей проводилось с использованием критерия Уилкоксона. Поиск и оценка возможных корреляций осуществляли с помощью коэффициента корреляции r по Спирмену. Для выделения групп в структуре исследуемой выборки применялся кластерный анализ. Для корректного использования кластерного анализа предварительно провели стандартизацию переменных путем вычисления Z-вклада или стандартизованного вклада по формуле:

$$Z_i = (x_i - \bar{x}) / \sigma,$$

где x_i — значение данного наблюдения; \bar{x} — среднее; σ — стандартное отклонение. Минимальный уровень значимости составил $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Первичное иммунологическое обследование пациентов с юношескими депрессиями с АСШС при поступлении в стационар выявило статистически значимое повышение активности маркеров воспаления ЛЭ и α_1 -ПИ, а также снижение ЛИИ по сравнению с контролем ($p < 0,01$, $p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно). Уровень АТ к нейроантигенам S100 β и ОБМ находился в пределах референсных значений ($p > 0,05$). Полученные результаты приведены в табл. 1.

Корреляционный анализ установил в клинической группе юношеских депрессий с АСШС наличие статистически значимых связей для ряда анализируемых показателей: обратную корреляцию балльной оценки по шкале HDRS с функциональной активностью α_1 -ПИ ($\rho = -0,39$; $p = 0,005$), прямую корреляцию общего балла по HDRS с ЛИИ ($\rho = 0,502$; $p = 0,0002$). Кроме этого, обнаружена корреляционная связь между уровнем АТ к S100 β и ОБМ ($\rho = 0,716$, $p < 0,001$). Найденные клинико-биологические связи, предположительно, свидетельствуют о патогенетической роли анализируемых

маркеров воспаления в развитии юношеских депрессий с АСШС.

Вместе с тем для каждого из анализируемых иммунологических показателей наблюдалась значительная вариабельность: в структуре выборки выявлены показатели, выходящие в обе стороны за пределы контрольного диапазона. Доля пациентов со значениями активности ЛЭ, α_1 -ПИ и ЛИИ выше Q_3 контрольной группы, составила 72, 84 и 22% соответственно. Низкие значения исследуемых маркеров (ниже Q_1 контрольной группы) для ЛЭ и ЛИИ наблюдались в 16 и 56% случаев соответственно. Гипериммунные сыворотки, содержащие высокий уровень АТ к нейроантигенам S100 β и ОБМ, обнаружены у 30 и 22% пациентов соответственно.

Полученная вариабельность иммунологических показателей послужила основанием для проведения двухэтапного кластерного анализа — метода статистической обработки данных, позволяющего выделить кластеры в структуре исследуемой совокупности на основании сходства (мерах связности) и различий пациентов по заданным переменным.

Кластерный анализ показал, что наиболее вероятное число кластеров, выделенных в клинической группе, равно трем. Наиболее информативными для кластеризации оказались две переменные — величина ЛИИ и уровень АТ к нейроантигену S100 β . 24% (12 человек) обследованных пациентов вошли в 1-й кластер, 44% (22 человека) — во 2-й кластер, 32% (16 человек) — в 3-й кластер. Отношение наибольшего кластера к наименьшему составило 1,83. Силуэтная мера связности и разделения кластеров равна 0,6.

Результаты сравнения полученных кластеров по кластеризующим переменным представлены в табл. 2.

Результаты кластерного анализа свидетельствуют, что 1-й кластер отличается значимым увеличением ЛИИ по сравнению с контролем ($p < 0,05$), а также нормальным уровнем АТ к S100 β , в то время как для 2-го и 3-го кластеров показан сниженный ЛИИ по отношению к контролю ($p < 0,05$). Второй кластер характеризуется также повышенным уровнем аутоантител к белку S100 β ($p < 0,05$).

Таблица 2. Характеристика иммунологических кластеров по значениям связанных показателей ЛИИ и уровня аутоантител к белку S100β, Me (IQR)

Table 2. Characteristics of immunological clusters by values of related indicators LII and the level of autoantibodies to S100β, Me (IQR)

Показатель/Indicator	Кластеры/Clusters			Контроль/Control	p
	1-й/1 st (n = 12)	2-й/2 nd (n = 22)	3-й/3 rd (n = 16)		
	Me (IQR)	Me (IQR)	Me (IQR)	Me (IQR)	
ЛИИ/LII	6,9* (6,8–7,55)	5,55 (4,7–6,2)	4,35 (3,95–5,2)	6,45 (5,9–6,7)	$p^{1-2-3} < 0,001^*$ $p^{1-2} < 0,001^*$ $p^{1-3} < 0,001^*$ $p^{2-3} = 0,121$
АТ к S100β/AB to S100β	0,63 (0,56–0,67)	0,80* (0,75–0,85)	0,63 (0,60–0,65)	0,65 (0,6–0,71)	$p^{1-2-3} < 0,001^*$ $p^{1-3} = 1,0$ $p^{1-2} < 0,001^*$ $p^{2-3} < 0,001^*$

* p < 0,001 — статистически значимые различия между кластерами.

* p < 0,001 — significant differences between clusters.

Таблица 3. Распределение пациентов выделенных клинических групп юношеских депрессий с АСШС по иммунологическим кластерам

Table 3. Distribution of patients from identified clinical groups of juvenile depression with ASSS by immunological clusters

Группы/Groups		Кластеры/Clusters			Всего/Total
		1-й/1 st	2-й/2 nd	3-й/3 rd	
1-я группа. Депрессии с АПС/1st group. Depression with APS (n = 26)	Количество/Number	10	11	5	26
	%	38,5	42,3	19,2	100,0
2-я группа. Депрессии с АНС/2nd group. Depression with ANS (n = 24)	Количество/Number	2	11	11	24
	%	8,3	45,8	45,8	100,0
Всего/Total (n = 50)	Количество/Number	12	22	22	50
	%	24,0	44,0	32,0	100,

Таким образом, выделенные кластеры различаются разнонаправленными изменениями ЛИИ и уровнем активации аутоиммунных реакций относительно нормативных значений, что свидетельствует о различных типах воспалительного ответа у обследованных пациентов.

Статистически значимое увеличение ЛИИ ($p < 0,05$), определяемого повышением как энзиматической активности ЛЭ (244,1 (238,2–270,0 нмоль/мин × мл), так и функциональной активности ее ингибитора (35,5 (32,2–37,0) ИЕ/мл) (1-й кластер), по сравнению с контролем ($p < 0,001$, $p = 0,065$ соответственно) характеризует провоспалительный потенциал и расценивается как проявление сбалансированного иммунного ответа, направленного на восстановление нарушенного гомеостаза мозга. Как было отмечено ранее, такой тип воспалительной реакции ассоциирован с патологическим процессом легкой и средней степени тяжести и относительно благоприятным течением заболевания [25].

Сниженный ЛИИ для остальных обследованных пациентов (2-й и 3-й кластеры) ($p < 0,05$ и $p < 0,001$) по отношению к контролю определяется преимущественно недостаточным повышением активности ЛЭ — 235,5 (208,4–261,4 нмоль/мин × мл) и 241,2 (186,2–253,8 нмоль/мин × мл). Одновременно значительно

повышена функциональная активность ее ингибитора — 43,3 (37,3–52,2 ИЕ/мл) и 50,6 (48,3–53,4) ИЕ/мл ($p < 0,05$, $p < 0,001$ соответственно), индукторами синтеза которого выступают ИЛ-6, ИЛ-11, LIF [26]. Наиболее выраженное снижение лейкоцитарно-ингибиторного соотношения по сравнению с контролем ($p < 0,001$) и 1-м кластером ($p < 0,001$) наблюдается в 3-м кластере ($p < 0,001$, $p < 0,001$ соответственно).

Иходя из того, что активность ЛЭ характеризует активацию нейтрофилов, можно предположить, что наблюдаемое снижение ЛИИ связано с недостаточной функциональной активностью этих иммунцитов, что на фоне повышения уровня α₁-ПИ служит признаком разной степени несбалансированности воспалительного ответа. Ранее было показано, что подобный тип воспалительной реакции ассоциирован с астеническим симптомокомплексом при эндогенных психических заболеваниях и является признаком неблагоприятного, затяжного течения патологического процесса [27]. Возможной причиной функциональной недостаточности нейтрофилов может быть генетическая предрасположенность, а также «истощенность» нейтрофилов вследствие длительно текущего хронического заболевания. Наличие повышенного уровня АТ к S100β у пациентов со сниженным по отношению к контролю ЛИИ (2-й кластер) 0,80 (0,72–0,89 ИЕ/мл, $p < 0,05$) может

Таблица 4. Результаты сравнения распределения пациентов с различными клиническими вариантами юношеских депрессий с АСШС по иммунологическим кластерам

Table 4. Results of comparing the distribution of patients with different clinical variants of juvenile depression with ASSS by immunological clusters

Статистические методы/Statistics	Значение/Value	Степени свободы/Degrees of freedom	p
Хи-квадрат Пирсона/Pearson Chi-square	7,515	2	0,023*
Отношения правдоподобия/Likelihood ratio	8,048	2	0,018*
Линейно-линейная связь/Linear-by-Linear Association	2,164	1	0,141
Количество допустимых наблюдений/Number of allowed observations	50		

* $p < 0,05$ — статистическая значимость.

* $p < 0,05$ — statistical significance.

Таблица 5. Психометрическая оценка состояния пациентов с юношескими депрессиями с АСШС в выделенных иммунологических кластерах при поступлении в клинику, Me (IQR)

Table 5. Psychometric assessment of patients with juvenile depression with ASSS in the selected immunological at admission clusters, Me (IQR)

Иммунологические кластеры/ Immunological clusters	SOPS позитивные/ SOPS positive subscale	SOPS негативные/ SOPS negative subscale	SOPS суммарный балл/SOPS total score	Шкала оценки депрессии Гамильтона/HDRS total score	Шкала оценки негативных симптомов/SANS total score
1-й/1 st (n = 12)	11 (10–13)	16 (15–19)	46 (46–50)	27 (27–34)	49 (42–51)
2-й/2 nd (n = 22)	8 (6–10)	20 (17,5–21)	48 (41–50)	26 (21,5–32)	61 (49,5–69)
3-й/3 rd (n = 16)	8 (5,5–12,5)	22 (20–24)	52 (43,5–59,5)	27 (22,5–32,5)	70 (59,5–81,5)
p^{1-2-3}	$p = 0,023$	$p = 0,078$	$p = 0,294$	$p = 0,542$	$p = 0,005$ □
p	$p^{1-2} = 0,982$	$p^{1-2} = 0,444$	$p^{1-2} = 0,450$	$p^{1-2} = 0,423$	$p^{1-2} = 0,242$
	$p^{1-3} = 0,016$	$p^{1-3} = 0,037^*$	$p^{1-3} = 0,557$	$p^{1-3} = 0,292$	$p^{1-3} = 0,014^*$
	$p^{2-3} = 0,101$	$p^{2-3} = 0,095$	$p^{2-3} = 0,122$	$p^{2-3} = 0,872$	$p^{2-3} = 0,113$

* $p < 0,05$ — статистические значимые различия между кластерами.

* $p < 0,05$ — statistical differences between clusters.

оказаться дополнительным признаком более тяжелого и неблагоприятного течения болезни.

Таким образом, в ходе проведенной кластеризации в клинической группе юношеских депрессий с АСШС выделено три иммунологических кластера, достоверно различающихся профилем иммунологических показателей (ЛЭ, α_1 -ПИ, ЛИИ и АТ к S100 β). Биологический смысл этих различий, предположительно, определяется особенностями течения воспалительной реакции и характеризует различную степень тяжести патологического процесса. Сбалансированный иммунный ответ наблюдается только у пациентов 1-го кластера. 2-й и 3-й кластеры характеризуются различной степенью «кислотности» клеточного звена иммунной системы, что находит выражение в недостаточном повышении активности ЛЭ (на фоне высокой активности ее ингибитора).

Результаты анализа распределения обследованных пациентов выделенных клинических групп — 1-й с аттенуированными позитивными симптомами (АПС) и 2-й с аттенуированными негативными симптомами (АНС) — по иммунологическим кластерам приведены в табл. 3.

Приведенные в табл. 3 результаты свидетельствуют, что пациенты 1-й группы с АПС распределились

преимущественно между 1-й и 2-м кластерами, а пациенты 2-й группы с АНС — между 2-м и 3-м кластерами.

Таким образом, лишь для четверти обследованных пациентов (24%), составивших 1-й иммунологический кластер, характерен сбалансированный иммунный ответ и предположительно более благоприятное течение патологического процесса. У остальных пациентов (76%) тип воспалительного ответа ассоциирован с разной степенью недостаточности активности нейтрофилов и сочетается в 44% случаев с выраженными аутоиммунными реакциями к нейроантигенам (белку S100 β), что рассматривается в качестве утяжеляющего течение заболевания фактора.

В целом результаты сопоставления особенностей клинического течения юношеских депрессий с АСШС и типа иммунного ответа (по ЛИИ и аутоиммунному компоненту) свидетельствуют, что схожие иммунологические профили соответствуют различным выделенным группам юношеских депрессий, так же как схожие клинические состояния характеризуются различными иммунологическими профилями.

Сравнение частоты распределения пациентов с выделенными клиническими группами юношеских депрессий по иммунологическим кластерам выявило статистически значимые различия ($p = 0,023$) (табл. 4).

Таблица 6. Уровень статистической значимости динамики значений ЛИИ и уровня АТ к S100 β в выделенных иммунологических кластерах после проведенной фармакотерапии (метод Уилкоксона)

Table 6. The level of statistical significance of dynamics of LII and the level of AB to S100 β in immunological clusters after pharmacotherapy (Wilcoxon's method)

Иммунологические кластеры/Immunological clusters	<i>p</i>	
	ЛИИ/ЛII	АТ к S100 β /AB to S100 β
1-й/1 st	0,004*	1,0
2-й/2 nd	0,636	0,131
3-й/3 rd	0,007*	0,093

* $p < 0,05$ — статистические значимые различия между кластерами.
* $p < 0,05$ — statistical differences between clusters.

Далее проводилось сопоставление тяжести клинической симптоматики пациентов по шкалам SOPS, HDRS и SANS в выделенных иммунологических кластерах. Полученные результаты приведены в табл. 5.

Межгрупповое сопоставление профилей иммунологических показателей, характерных для разных кластеров, с тяжестью психометрической оценки состояния пациентов выявило статистически значимые различия по позитивной ($p < 0,05$) и негативной субшкалам SOPS ($p = 0,078$ на уровне тенденции), а также по шкале SANS ($p < 0,05$).

Дальнейшее попарное сравнение кластеров показало значимые различия по выраженности позитивной симптоматики SOPS у пациентов 1-го кластера по сравнению с 3-м ($p < 0,05$). Наибольшая выраженность негативных симптомов наблюдалась у пациентов, вошедших в 3-й кластер, большинство из которых, как было показано выше, составили пациенты с АНС. Статистически значимые различия по сравнению с 1-м кластером обнаружены не только по негативной субшкале SOPS ($p < 0,05$) и по шкале SANS ($p < 0,05$), но и по подшкалам аффективного уплощения и алогии SANS (SANS 8 и 13) ($p < 0,05$ и $p < 0,05$ соответственно), а также по выраженности психопатоподобной симптоматики ($p < 0,05$), что, по клиническим данным, чаще встречалось в структуре депрессий с АНС ($p < 0,05$).

Важным результатом оказалось достоверно более длительное течение состояния у пациентов с депрессиями с АНС ($p < 0,05$), что согласуется с высказанным выше предположением о возможной истощенности нейтрофильного звена иммунитета у этих пациентов.

Обследование пациентов после проведенной терапии показало, что положительная динамика иммунологических показателей наблюдалась преимущественно у пациентов, составивших 1-й и 3-й кластер (табл. 6), у которых не был выявлен аутоиммунный компонент, что также согласуется с положением о том, что аутоиммунные реакции характеризуют наиболее тяжелое и относительно резистентное к терапии протекание заболевания.

Таким образом, в ходе проведенного исследования определены различия профилей иммунологических показателей, составивших три кластера, у пациентов с юношескими депрессиями с АСШС, что отражает разные варианты иммунного (воспалительного) ответа на патологический процесс в мозге этих пациентов. Выделенные клинические группы юношеских депрессий неравномерно распределились по иммунологическим кластерам: пациенты с АПС — преимущественно между 1-м и 2-м кластерами, а пациенты с АНС — между 2-м и 3-м кластерами.

Лишь четверть (24%) пациентов с различными типами юношеских депрессий характеризуются сбалансированным иммунным ответом, способствующим разрешению патологического процесса. Это положение подтверждается относительной нормализацией иммунных показателей после проведенной терапии ($p < 0,05$).

Воспалительный ответ у большинства обследованных пациентов (76%), независимо от выделенных групп юношеских депрессий с АСШС, отличался недостаточной энзиматической активностью ЛЭ — маркера активации нейтрофилов на фоне повышенного уровня α_1 -ПИ, т.е. сниженным ЛИИ. У части пациентов (44%) сниженный по сравнению с контролем ЛИИ также сопровождался повышением уровня аутоантител к нейроантигенам. У этих пациентов, несмотря на улучшение клинического состояния (по психометрическим шкалам), после проведенного лечения ($p < 0,001$) не наблюдалось достоверного изменения анализируемых иммунологических показателей ($p > 0,05$), что может свидетельствовать о продолжающемся течении патологического процесса и достижении терапевтической ремиссии невысокого качества.

При проведении клинико-иммунологического сопоставления была подтверждена взаимосвязь выделенных иммунологических профилей с тяжестью клинического состояния пациентов с АПС и АНС. Лучший терапевтический ответ характерен для пациентов со сбалансированным иммунным ответом ($p < 0,05$) без аутоиммунного компонента ($p > 0,05$).

ВЫВОДЫ

Таким образом, полученные результаты расширяют существующие представления о патогенетических механизмах юношеских депрессий с АСШС и свидетельствуют о различных вариантах воспалительного ответа, ассоциированного с этими патологическими состояниями. Показано, что схожие иммунологические профили соответствуют различным выделенным группам юношеских депрессий и, напротив, схожие клинические состояния характеризуются различными иммунологическими профилями.

Определение воспалительных и аутоиммунных маркеров в крови пациентов с юношескими депрессиями с АСШС и выявление различных особенностей воспалительного ответа может существенно дополнить результаты клинического обследования пациентов в плане

оценки тяжести их клинического состояния, возможной предикции дальнейшего течения заболевания, а также ответа на проводимую терапию.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Fusar-Poli P, Salazar de Pablo G, Correll CU, Meyer-Lindenberg A, Millan MJ, Borgwardt S, Galderisi S, Bechdolf A, Pfennig A, Vedel Kessing L, van Amelsvoort T, Nieman DH, Domschke K, Krebs M-O, Koutsouleris N, McGuire P, Do KQ, Arango C. Prevention of psychosis: advances in detection, prognosis, and intervention. *JAMA Psychiatry*. 2020;77(7):755–765. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2019.4779
2. Kahn RS, Keefe RSE. Schizophrenia is a cognitive illness: time for a change in focus. *JAMA Psychiatry*. 2013;70(10):1107–1112. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.155
3. Miettunen J, Immonen J, McGrath J, Isohanni M, Jaaskelainen E. The age of onset of schizophrenia spectrum disorders. In: Girolamo G, McGorry P, Sartorius N. Age of Onset of Mental Disorders. Springer. 2019:55–74. doi: 10.1093/schbul/sby017.659
4. Kline E, Seidman L, Cornblatt B, Woodberry K, Bryant C, Bearden C, Cadenhead K, Cannon T, Mathalon D, McGlashan T, Perkins D, Tsuang M, Walker E, Woods S, Addington J. Depression and clinical high-risk states: Baseline presentation of depressed vs. non-depressed participants in the NAPLS-2 cohort. *Schizophrenia Research*. 2018;192:357–363. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.032
5. Fusar-Poli P. Integrated mental health services for the developmental period (0 to 25 Years): a critical review of the evidence. *Frontiers in Psychiatry*. doi: 10.3389/fpsy.2019.00355
6. Kahn RS, Sommer IE, Murray RM, Meyer-Lindenberg A, Weinberger DR, Cannon TD, O'Donovan M, Correll CU, Kane JM, Van Os J, Insel TR. Schizophrenia. *Nature Reviews Disease Primers*. 2015;1:15067. doi: 10.1038/nrdp.2015.67
7. Miller BJ, Goldsmith DR. Towards an immunophenotype of schizophrenia: progress, potential mechanisms, and future directions. *Neuropsychopharmacology*. 2017;42(1):299–317. doi: 10.1038/npp.2016.211
8. Trovão N, Prata J, VonDoellinger O, Santos S, Barbosa M, Coelho R. Peripheral biomarkers for first-episode psychosis — opportunities from the neuroinflammatory hypothesis of schizophrenia. *Psychiatry Investig*. 2019;16(3):177–184. doi: 10.30773/pi.2018.12.19.1
9. Maj C, Tosato S, Zanardini R, Lasalvia A, Favaro A, Leuci E, De Girolamo G, Ruggeri M, Gennarelli M. Correlations between immune and metabolic serum markers and schizophrenia/bipolar disorder polygenic risk score in first-episode psychosis. *Early Intervention in Psychiatry*. 2020;14:507–511. doi: 10.1111/eip.12906
10. Kopczyńska M, Zelek W, Touchard S, Gaughran F, Di Forti M, Mondelli M, Murray R, O'Donovan MC, PaulMorgan B. Complement system biomarkers in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2019;204:16–22. doi: 10.1016/j.schres.2017.12.012
11. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Абрамова ЛИ, Столярова СА, Шипилова ЕС, Борисова ОА. Иммунологический мониторинг эндогенных приступообразных психозов. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(2):37–41. eLIBRARY ID: 21203410
Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM, Panteleeva GP, Oleichik IV, Abramova LI, Stoliarov SA, Shipilova ES, Borisova OA. Immunological monitoring of endogenous attack-like psychoses. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(2):37–41. (In Russ.). eLIBRARY ID: 21203410
12. Сафарова ТП, Яковлева ОБ, Андросова ЛВ, Симонов АН, Ключник ТП. Некоторые факторы воспаления и иммунофенотипы при депрессии у пожилых больных. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2020;120(2):53–58. doi: 10.17116/jnevro202012002153
Safarova TP, Yakovleva OB, Androsova LV, Simonov AN, Klyushnik TP. Some inflammatory factors and immunophenotypes in depression in elderly patients. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry/Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2020;120(2):53–58. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro202012002153
13. Зозуля СА, Отман ИН, Олейчик ИВ, Аниховская ИА, Яковлев МЮ, Ключник ТП. Сопряженность процессов системного воспаления и системной эндотоксинемии при эндогенных психозах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2020;3(108):17–27. doi: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27
Zozulya SA, Otman I., Oleichik IV, Anikhovskaya IA, Yakovlev MYu, Klyushnik TP. Conjugacy between processes of systemic inflammation and systemic endotoxemia in endogenous psychoses. *Siberian Herald of Psychiatry and Addiction Psychiatry*. 2020;3(108):17–27. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2020-3(108)-17-27
14. Каледа ВГ, Ключник ТП, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Дупин АМ. Корреляция клинических и иммунологических показателей при первом приступе юношеского эндогенного психоза. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2009;109(1):16–19. eLIBRARY ID: 13123343
Kaleda VG, Kliushnik TP, Sarmanova ZV, Otman IN, Dupin AM. Correlations between clinical and immunological parameters in endogenous psychoses with a first episode at the juvenile age. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2009;109(1):16–19. (In Russ.). eLIBRARY ID: 13123343
15. Зозуля СА, Сизов СВ, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Клинико-психопатологические и иммунологические особенности маниакально-бредовых (в том числе маниакально-парафреничных) состояний,

- протекающих с бредом величия. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2019;29(4):5–13. eLIBRARY ID: 41436104
- Zozulya SA, Sizov S, Oleichik IV, Klyushnik TP. Clinico-psychopathological and immunological parameters of manic-delusional (including manic-paraphrenic) conditions with grandiose delusion. *Social and Clinical Psychiatry*. 2019;29(4):5–13. (In Russ.). eLIBRARY ID: 41436104
16. Carrion R, Demmin D, Author A, McLaughlin D, Olsen R, Lencz T, Correll C, Cornblatt B. Duration of attenuated positive and negative symptoms in individuals at clinical high risk: Associations with risk of conversion to psychosis and functional outcome. *J. Psychiatr. Res.* 2016;81:95–101. doi: 10.1016/j.jpsy- chires.2016.06.021
17. Доценко ВЛ, Нешкова ЕА, Яровая ГА. Выявление лейкоцитарной эластазы человека из комплекса с плазменным α_1 -протеиназным ингибитором по ее энзиматической активности с синтетическим субстратом. *Вопросы медицинской химии*. 1994;40(3):20–25. eLIBRARY ID: 25312132
- Dotsenko VL, Neshkova EA, Yarovaya GA. Detection of leukocyte elastase from complex with plasma α_1 -proteinase inhibitor by its enzymatic activity with a synthetic substrate. *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1994;40(3):20–25. (In Russ.). eLIBRARY ID: 25312132
18. Нартикова ВФ, Пасхина ТС. Унифицированный метод определения активности α_1 -антитрипсина и α_2 -макроглобулина в сыворотке (плазме) крови человека. *Вопросы медицинской химии*. 1979;25(4):494–499. eLIBRARY ID: 18235618
- Nartikova VF, Pashkina TS. A unified method for assay of α_1 -antitrypsin and α_2 -macroglobulin activity in human serum (plasma). *Voprosy meditsinskoi khimii*. 1979;25(4):494–499. (In Russ.). eLIBRARY ID: 18235618
19. Ключник ТП, Зозуля СА, Андросова ЛВ, Сарманова ЗВ, Отман ИН, Пантелеева ГП, Олейчик ИВ, Копейко ГИ, Борисова ОА, Абрамова ЛИ, Бологов ПВ, Столяров СА. Лабораторная диагностика в мониторинге пациентов с эндогенными психозами («Нейро-иммунотест»): Медицинская технология. 2-е изд., испр. и доп. М.: Медицинское информационное агентство, 2016:32. eLIBRARY ID: 35086721
- Klyushnik TP, Zozulya SA, Androsova LV, Sarmanova ZV, Otman IN, Panteleeva GP, Oleichik IV, Kopeiko GI, Borisova OA, Abramova LI, Bologov PV, Stolyarov SA. Laboratory diagnostics in monitoring patients with endogenous psychosis (“Neuroimmune test”): Medical technology. 2nd ed., rev. and updated. Moscow: Publishing House Medical Information Agency, 2016:32. (In Russ.). eLIBRARY ID: 35086721
20. Manda-Handzlik A, Demkow U. The brain entangled: the contribution of neutrophil extracellular traps to the diseases of the central nervous system. *Cells*. 2019;8(12):1477. doi: 10.3390/cells8121477
21. Groutas WC, Dou D, Alliston KR. Neutrophil elastase inhibitors. *Expert Opin. Ther. Pat.* 2011;21(3):339–354. doi: 10.1517/13543776.2011.551115
22. Парамонова НС, Гурина ЛН, Волкова О.А., Карчевский АА, Синица ЛН. Состояние эластаза-ингибиторной системы у детей в норме и при отдельных патологических состояниях. Под ред. Парамоновой Н.С. Гродно: Издательство ГрГМУ; 2017:132. eLIBRARY ID: 36441092
- Paramonova NS, Gurina LN, Volkova OA, Karchevsky AA, Sinitza LN. Sostojanie jelastaza-ingibitornoj sistemy u detej v norme i pri otdel'nyh patologicheskikh sostojanijah. Pod red. Paramonovoj N.S. Grodno: Izdatel'stvo GrGMU; 2017:132. (In Russ.). eLIBRARY ID: 36441092
23. Симонов АН, Ключник ТП, Зозуля СА. Доказательная психиатрия: параклиническая диагностика астенического синдрома шизофрении на основе определения лейкоцитарно-ингибиторного индекса. *Психиатрия*. 2020;18(2):6–12. doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12
- Simonov AN, Klyushnik TP, Zozulya SA. Evidence-based psychiatry: paraclinical diagnostics of asthenic syndrome in schizophrenia based on the determination of leukocyte-inhibitory index. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2020;18(2):6–12. (In Russ.). doi: 10.30629/2618-6667-2020-18-2-6-12
24. Pollak TA, Rogers JP, Nagele RG, Peakman M, Stone JM, Anthony S, David AS., McGuire P. Antibodies in the diagnosis, prognosis, and prediction of psychotic disorders. *Schizophrenia Bulletin*. 2019;45(1):233–246. doi: 10.1093/schbul/sby021
25. Ключник ТП, Андросова ЛВ, Зозуля СА, Отман ИН, Никитина ВБ, Ветлугина ТП. Сравнительный анализ воспалительных маркеров при эндогенных и непсихотических психических расстройствах. *Сибирский вестник психиатрии и наркологии*. 2018;2(99):64–69. doi: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-64-69
- Klyushnik TP, Androsova LV, Zozulya SA, Otman IN, Nikitina VB, Vetlugina TP. Comparative analysis of inflammatory markers in endogenous and nonpsychotic mental disorders. *Siberian Bulletin of Psychiatry and Narcology*. 2018;2(99):64–69. (In Russ.). doi: 10.26617/1810-3111-2018-2 (99)-64-69
26. Назаров ПГ. Реактанты острой фазы воспаления. СПб.: Наука, 2001:423. eLIBRARY ID: 23633301.
- Nazarov PG. Acute inflammatory phase reactants. Spb.: Nauka, 2001:423. (In Russ.). eLIBRARY ID: 23633301.
27. Якимец АВ, Зозуля СА, Олейчик ИВ, Ключник ТП. Особенности динамики клинико-биологических показателей астенического симптомокомплекса у больных шизофренией в процессе иммунотропной терапии. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2018;118(3):70–76. doi: 10.17116/jnevro20181183170-76
- Yakimets AV, Zozulya SA, Oleichik IV, Klyushnik TP. Features of the dynamics of clinical and biological

indicators of the asthenic symptom complex in patients with schizophrenia during immunotropic therapy. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni*

S.S. Korsakova. 2018;118(3):70–76. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro20181183170-76

Сведения об авторах

Зозуля Светлана Александровна, кандидат биологических наук, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Омельченко Мария Анатольевна, кандидат медицинских наук, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Сарманова Зоя Викторовна, кандидат медицинских наук, лаборатория нейробиологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-2445-8628>

E-mail: sarmanova@list.ru

Мигалина Валентина Владимировна, младший научный сотрудник, отдел юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-4009-4323>

E-mail: migalina-vv@mail.ru

Каледа Василий Глебович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела юношеской психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Клюшник Татьяна Павловна, доктор медицинских наук, профессор, руководитель лаборатории нейробиологии, директор, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Information about the authors

Svetlana A. Zozulya, PhD, Cand. of Sci. (Biol.), Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5390-6007>

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Maria A. Omelchenko, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8343-168X>

E-mail: omelchenko-ma@yandex.ru

Zoya V. Sarmanova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2445-8628>

E-mail: sarmanova@list.ru

Valentina V. Migalina, Junior Researcher, Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-4009-4323>

E-mail: migalina-vv@mail.ru

Vasily G. Kaleda, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of Department of Youth Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1209-1443>

E-mail: kaleda-vg@yandex.ru

Tatyana P. Klyushnik, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Prof., Head of Laboratory of Neuroimmunology, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-5148-3864>

E-mail: klushnik2004@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Зозуля Светлана Александровна/Svetlana A. Zozulya

E-mail: s.ermakova@mail.ru

Дата поступления 22.10.2020
Received 22.10.2020

Дата рецензии 02.02.2021
Revised 02.02.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Электроэнцефалографические маркеры устойчивости депрессивных расстройств к фармакотерапии и определение возможного подхода к индивидуальному прогнозу эффективности терапии

Галкин С.А.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, Российская Федерация

²Сибирский государственный медицинский университет (СибГМУ), Томск, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Цель: выявить маркеры устойчивости пациентов с депрессивными расстройствами к терапии антидепрессантами первой линии и построить прогностические модели эффективности терапии на основе параметров биоэлектрической активности головного мозга. **Материалы и методы:** обследованы 74 пациента с депрессивным расстройством. Больные разделены на две группы на основании степени улучшения клинических симптомов по данным шкалы депрессии Гамильтона: отвечающие на терапию ($n = 49$) и не отвечающие на терапию ($n = 25$). Все пациенты получали синдромально обусловленную психофармакотерапию, включавшую антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС), в течение 28–30 дней. Проводилась запись ЭЭГ и оценка ее параметров до начала курса терапии. **Результаты:** обнаружено, что в группе пациентов, не чувствительных к терапии антидепрессантами, наблюдаются более высокие значения спектральной мощности тета-, альфа- и бета-ритма. На основе полученных данных была построена прогностическая модель эффективности терапии пациентов с депрессивными расстройствами. Точность данной модели составила 83,3%. **Заключение:** использованный в работе математический подход и полученные результаты дополняют имеющиеся в литературе данные относительно патофизиологических механизмов депрессивных расстройств и могут быть полезны в клинической практике, что, несомненно, отразится на качестве терапии.

Ключевые слова: депрессия; терапия; прогноз; чувствительность; антидепрессанты; электроэнцефалография.

Для цитирования: Галкин С.А., Васильева С.Н., Иванова С.А., Бохан Н.А. Электроэнцефалографические маркеры устойчивости депрессивных расстройств к фармакотерапии и определение возможного подхода к индивидуальному прогнозу эффективности терапии. *Психиатрия*. 2021;19(2):39–45. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-39-45>

Конфликт интересов отсутствует

Electroencephalographic Markers of Depressive Disorders Resistance to Pharmacotherapy and Determination of a Possible Approach to Individual Prognosis of Therapy Effectiveness

Galkin S.A.¹, Vasilieva S.N.¹, Ivanova S.A.^{1,2}, Bokhan N.A.^{1,2}

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

²Siberian State Medical University (SSMU), Tomsk, Russian Federation

RESEARCH

Summary

The aim was to identify markers of resistance of patients with depressive disorders to first-line antidepressant therapy in order to build predictive models of therapy effectiveness based on parameters of brain bioelectric activity. **Patients and methods:** 74 patients with depressive disorder were examined and divided into two groups based on the degree of improvement in clinical symptoms according to the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS): patients sensitive to therapy ($n = 49$) and insensitive to therapy ($n = 25$). All patients received syndrome-based antidepressants from the group of selective serotonin reuptake inhibitors for 28–30 days. Patients' electroencephalogram parameters were recorded and evaluated before starting the course of therapy. **Results:** it was found higher values of the spectral power of the theta, alpha and beta rhythm in the group of patients insensitive to antidepressant therapy. Based on the data obtained, a prognostic model of the effectiveness of therapy in patients with depressive disorders was built. The accuracy of this model was 83.3%. **Conclusion:** thus, the mathematical approach used in our work and the results obtained complement the data available in the literature on the pathophysiological mechanisms of depressive disorders and can be useful in clinical practice, which will undoubtedly affect the quality of therapy.

Keywords: depression, therapy, prognosis, sensitivity, antidepressants, electroencephalography.

For citation: Galkin S.A., Vasilieva S.N., Ivanova S.A., Bokhan N.A. Electroencephalographic Markers of Depressive Disorders Resistance to Pharmacotherapy and Determination of a Possible Approach to Individual Prognosis of Therapy Effectiveness. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):39–45. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-39-45>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Депрессивные расстройства представляют собой серьезную проблему для здоровья человека любого возраста во всем мире, поскольку они являются одними из наиболее распространенных психических расстройств [1, 2] с высокой степенью инвалидизации [1, 3]. В связи с этим большую актуальность в настоящее время приобретает своевременная диагностика и эффективное лечение данных расстройств. В мировой практике существует консенсус относительно того, какие препараты использовать в качестве первой линии терапии депрессии — антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) [4, 5]. Также в целом считается, что оптимальной конечной точкой (исход терапии) должно быть уменьшение выраженности депрессивных симптомов на 50% или более [6–8]. Однако во многих случаях (до 40% и более, по данным разных исследований) лечение антидепрессантами первой линии не приводит к ожидаемой редукции симптомов депрессии [9–11], что значительно осложняет качество терапии.

Знание того, какова вероятность достижения улучшения клинических симптомов на начальном этапе терапии и когда следует изменить медикаментозное лечение для повышения его эффективности, поможет сократить время страданий пациентов и свести к минимуму неблагоприятные последствия неэффективного лечения депрессии. По этой причине требуются новые подходы к разработке оптимальных критериев, на основе которых можно было бы прогнозировать индивидуальную реакцию пациентов с депрессивными расстройствами на стандартную синдромально обоснованную терапию.

Предполагается, что данную проблему можно решить с учетом параметров электроэнцефалограммы (ЭЭГ), которая отражает функциональную активность головного мозга в режиме реального времени. Кроме того, использование ЭЭГ-маркеров в клинической практике в качестве скрининга терапевтической устойчивости пациентов к антидепрессантам обладает гораздо большим потенциалом по сравнению с менее доступными исследованиями биохимических и генетических маркеров. На сегодняшний день существует множество исследований, нацеленных на поиск потенциальных ЭЭГ-маркеров эффективности фармакотерапии депрессии [12–15]. Однако полученные данные остаются неполными и несколько противоречивыми.

Цель исследования: поиск ЭЭГ-маркеров устойчивости пациентов с депрессивными расстройствами к фармакотерапии и определение возможного подхода к индивидуальному прогнозу эффективности терапии.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Все обследованные пациенты дали

Таблица 1. Половозрастные характеристики исследуемой выборки

Table 1. The demographic characteristics of the study sample

Группа/Group	Мужчины/ Male		Женщины/ Female		Возраст, лет/Age, y Me [Q1; Q3]
	%	Абс.	%	Абс.	
Пациенты (n = 74)	20,3	15	79,7	59	48 [34; 57]

Примечание: Me — медиана, Q₁ и Q₃ — нижний и верхний квантили.

письменное информированное согласие на участие в исследовании и обработку данных, которое было одобрено Локальным этическим комитетом при НИИ психического здоровья ТНИМЦ.

Были обследованы 74 пациента с депрессивным расстройством (табл. 1). Формирование групп и клиническая верификация диагноза выполнены на базе отделения аффективных состояний клиники НИИ психического здоровья ТНИМЦ. Исходя из литературных данных о различных профилях электрофизиологических показателей у правшей и левшей, в группу участников исследования отбирались правши по опроснику латеральных признаков.

Критерии включения больных в исследование: возраст 20–60 лет; наличие депрессивного состояния, соответствующего критериям рубрик F32.0–2 (депрессивный эпизод, 43 пациента — 58%), F33.0–2 (рекуррентное депрессивное расстройство, 17 пациентов — 23%) и F34.1 (дистимия, 14 пациентов — 19%) Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10).

Критерии невключения: наличие выраженных органических нарушений головного мозга, черепно-мозговых травм любой степени тяжести, умственная отсталость, отказ от участия в исследовании.

Все исследуемые пациенты получали антидепрессивную монотерапию. В качестве терапии использовались препараты из группы СИОЗС: сертралин 100 мг/сут, эсциталопрам 10 мг/сут или флуоксетин 20 мг/сут. Длительность терапии пациентов в стационаре составила 28–30 дней.

Выраженность аффективного расстройства оценивали с помощью шкалы депрессии Гамильтона (Hamilton Rating Scale for Depression-17, HDRS-17). Критерием эффективности терапии (чувствительности) служила редукция клинических симптомов на 50% и более после курса терапии, оцениваемая с помощью HDRS-17. Исследование проводилось в два этапа (точки): в первой точке пациенты обследовались при поступлении в отделение до начала приема лекарственных препаратов (осуществлялась запись ЭЭГ и заполнение шкалы HDRS-17), вторая точка выполнялась после курса терапии пациентов в стационаре (заполнение шкалы HDRS-17).

Регистрация и анализ биоэлектрической активности головного мозга проводились при помощи 16-канального энцефалографа «Неврополиграф»

Таблица 2. Клинические характеристики сравниваемых групп пациентов
Table 2. Clinical features of compared groups of patients

Признаки/Features	Группы/Groups	Группа 1 (responders)	Группа 2 (non-responders)	Уровень значимости <i>p</i>
Выборка/Size		49 (66,2%)	25 (33,8%)	–
Возраст, лет/Age, y		48 [34; 55]	49 [36; 54]	0,51
Давность депрессивного расстройства, лет/Duration of depression, y		4 [2; 7]	4 [2; 8]	0,873
HDRS-17 (1-я точка/1 st point)		19 [14; 25]	22 [18; 26]	0,194
HDRS-17 (2-я точка/2 nd point)		3 [2; 6]	12 [10; 14]	< 0,001*

Примечание: *уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна–Уитни.

по международной системе «10–20», монополярно от фронтальных (frontal), центральных (central), теменных (parietal), затылочных (occipital) и височных слева (left temporal) и справа (right temporal) отведений (рис. 1). В качестве референта использовались объединенные электроды, расположенные на мочках ушей (A₁, A₂), заземляющий электрод в отведении Fpz. Сопротивление электродов не превышало 10 кОм. Частоты среза фильтров верхних и нижних частот составляли 1,5 и 40 Гц, частота квантования 250 Гц. Проводилась двухминутная проба в покое с закрытыми глазами (фон). На полученных ЭЭГ-записях удалялись артефактные фрагменты путем обнуления независимых компонент ЭЭГ (ICA-анализ). Дополнительно с помощью автоматической процедуры из дальнейшего анализа исключались эпохи, в которых наблюдались чрезмерно большие потенциалы (более 150 мкВ). Сигналы обрабатывались с помощью быстрого преобразования Фурье, анализировались усредненные по областям коры головного мозга значения абсолютной спектральной мощности (мкВ²) для тета- (4–7 Гц), альфа- (8–13 Гц) и бета- (14–35 Гц) ритмов. Длительность анализируемых участков равнялась продолжительности всей пробы.

Статистическая обработка данных выполнялась с помощью программы Statistica 10. Данные представлены в виде Me [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 между двумя независимыми выборками. Для построения прогностической модели проведен регрессионный анализ чувствительности пациентов к терапии. Различия считались статистически значимыми при *p* < 0,05.

РЕЗУЛЬТАТЫ

После курса терапии с помощью шкалы HDRS-17 исследуемая выборка пациентов с депрессивными расстройствами была разделена на две группы: чувствительные к терапии (responders) — группа 1 (*n* = 49) и нечувствительные к терапии (non-responders) — группа 2 (*n* = 25). Клинические характеристики групп пациентов представлены в табл. 2.

Пациенты не различались статистически значимо по возрасту, давности депрессивного расстройства и тяжести заболевания до начала терапии (шкала HDRS-17 [1]) (*p* > 0,05). Клинически и соответственно по шкале HDRS-17 (2) у пациентов из группы 1 самочувствие значительно улучшилось, в то время как пациенты из группы 2 показали отсутствие изменений в состоянии после проведенной терапии или только незначительное улучшение самочувствия.

Данные ЭЭГ пациентов из групп 1 и 2 до начала терапии представлены в табл. 3.

Анализ спектральной мощности ЭЭГ в покое с закрытыми глазами показал статистически значимо более высокие значения альфа-ритма во фронтальной (*p* = 0,044), центральной (*p* = 0,041) и теменной (*p* = 0,049) коре, бета-ритма во фронтальной (*p* = 0,048), центральной (*p* = 0,034) и теменной (*p* = 0,039) коре и тета-ритма во фронтальной (*p* = 0,0004), центральной (*p* = 0,0085), теменной (*p* = 0,0028) и затылочной (*p* = 0,001) коре у пациентов из группы 2 по сравнению с пациентами из группы 1.

Таким образом, для прогностической оценки эффективности терапии СИОЗС наиболее значимыми оказались значения спектральной мощности

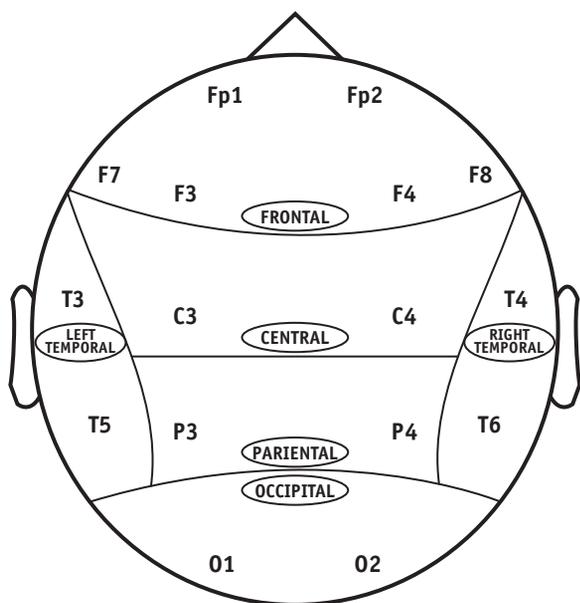


Рис. 1. Схема ЭЭГ-отведений
Fig. 1. Diagram of EEG leads

Таблица 3. Данные ЭЭГ пациентов группы 1 и 2 до начала терапии
Table 3. EEG Data of patients from groups 1 and 2 before the start of treatment

Отведение/Leads	Группа 1/Group 1	Группа 2/Group 2	Уровень значимости p/p-value
Спектральная мощность альфа-ритма/Power of alpha-rhythm			
Frontal	11,5 [7,7; 17,3]	17,8 [10,7; 29,1]	0,044*
Central	16,9 [10,7; 27,5]	27,5 [11,4; 40,9]	0,041*
Parietal	28,7 [13,9; 62,4]	43,8 [21,8; 82,8]	0,049*
Occipital	32,9 [15,3; 82]	47,7 [32,9; 107,6]	0,163
Left temporal	13,9 [6,4; 30,6]	15,1 [8; 25,4]	0,634
Right temporal	12,6 [7,4; 30,2]	15,9 [8,6; 22,7]	0,824
Спектральная мощность бета-ритма/Power of beta-rhythm			
Frontal	6,8 [5,1; 9,2]	8,8 [6,9; 13]	0,048*
Central	9,7 [6,3; 13,6]	10,9 [8,3; 15,9]	0,034*
Parietal	11,5 [6,1; 13,7]	13 [9,7; 18]	0,039*
Occipital	10,6 [5,9; 13,8]	10,7 [8,6; 15,7]	0,175
Left temporal	7 [5; 9,6]	6,3 [4,7; 11,4]	0,955
Right temporal	6,7 [4,8; 9,7]	5,4 [3,6; 7,1]	0,086
Спектральная мощность тета-ритма/Power of theta-rhythm			
Frontal	7,7 [5,7; 13,3]	15,6 [9; 20,7]	0,0004*
Central	8,7 [5,7; 16,2]	15,4 [9,2; 28,7]	0,0085*
Parietal	9,9 [6; 15,5]	18,5 [10,7; 28,9]	0,0028*
Occipital	9,7 [6,2; 15,2]	20,8 [11,8; 26,9]	0,001*
Left temporal	7,4 [4,2; 11,4]	11,6 [4,2; 14,8]	0,331
Right temporal	5,8 [4; 9,7]	6,7 [4,2; 11]	0,564

Примечание: * уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна–Уитни.

альфа- и бета-ритма во фронтальной, центральной и теменной коре, а также тета-ритма во фронтальной, центральной, теменной и затылочной коре головного мозга. На основе полученных данных мы рассчитали средние значения ЭЭГ-ритмов в представленных областях коры головного мозга и построили следующее уравнение регрессии:

$$Y = 1 - 0,002 \cdot \alpha - 0,014 \cdot \beta - 0,018 \cdot \theta,$$

где α — общее среднее значение спектральной мощности альфа-ритма во фронтальной, центральной и теменной коре головного мозга; β — общее среднее значение спектральной мощности бета-ритма во фронтальной, центральной и теменной коре головного мозга; θ — общее среднее значение спектральной мощности тета-ритма во фронтальной, центральной, теменной и затылочной коре головного мозга.

Значение $Y < 0,5$ определяет низкую чувствительность пациентов к СИОЗС.

Для оценки валидности полученной модели были обследованы 30 новых пациентов (23 женщины, семь мужчин) с депрессивными расстройствами (F32.0–2 — 18 пациентов, F33.0–2 — семь пациентов, F34.1 — пять пациентов). После курса терапии СИОЗС у 21 пациента было выявлено выраженное улучшение депрессивной симптоматики, соответственно у девяти — отсутствие или незначительное уменьшение выраженности депрессивной симптоматики по шкале HDRS-17 (табл. 4).

Была проведена запись и оценка параметров ЭЭГ у пациентов при поступлении в стационар (до начала приема СИОЗС); после подставления полученных значений спектральной мощности ЭЭГ-ритмов в уравнение регрессии были получены следующие результаты: в группе пациентов с незначительной редукцией клинической симптоматики (21 пациент) у 17 пациентов была выявлена высокая чувствительность к СИОЗС; в группе пациентов с незначительным улучшением клинической симптоматики (девять пациентов) у восьми пациентов была обнаружена низкая чувствительность к СИОЗС (табл. 5).

Общая точность модели составила 83,3%, так как верный прогноз был сделан в 25 случаях из 30.

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, в нашем исследовании была проведена оценка параметров ЭЭГ у пациентов с депрессивными расстройствами в зависимости от ответа на проводимую терапию (responders vs non-responders).

В ряде более ранних исследований в качестве возможных предикторов терапевтической чувствительности к антидепрессантам больных депрессией авторы рассматривали разные параметры тета-, альфа- и бета-ритмов ЭЭГ [12–17], что в целом согласуется с результатами, полученными в данном исследовании. Статистически значимо более высокие показатели

Таблица 4. Клинические особенности пациентов экспериментальной группы

Table 4. Clinical features of patients in the experimental group

Признаки/Features	Группы/Groups	Группа 1 (responders)	Группа 2 (non-responders)	Уровень значимости p/p value
Выборка, чел./Size		21 (70%)	9 (30%)	–
Возраст, лет/Age, y		45 [32; 51]	44 [31; 50]	0,742
Давность депрессивного расстройства, лет/Duration of depression, y		5 [2; 9]	5 [3; 9]	0,684
HDRS-17 (1-я точка/1 st point)		17 [13; 27]	19 [14; 28]	0,148
HDRS-17 (2-я точка/2 nd point)		2 [2; 5]	11 [19; 17]	< 0,001*

Примечание: * уровень статистической значимости при сравнении групп с использованием U-критерия Манна–Уитни.

Таблица 5. Процент правильных классификаций с помощью заявляемого метода

Table 5. Percentage of correct classifications using the claimed method

Исход терапии/Treatment outcome	Прогноз с помощью заявляемого метода/Prognostic value of model	
	высокая чувствительность/high	низкая чувствительность/low
Высокая эффективность терапии/High effectiveness (n = 21)	17 (81%)	4 (19%)
Низкая эффективность терапии/Low effectiveness (n = 9)	1 (11%)	8 (89%)

спектральной мощности ЭЭГ-ритмов у депрессивных пациентов с низкой чувствительностью к терапии СИОЗС преимущественно во фронто-центро-теменных локусах коры головного мозга, причем в широком частотном диапазоне — от низкочастотной активности (тета-ритма) до высокочастотной (бета-ритм), — позволяют предполагать как корковое, так и подкорковое происхождение прогностически информативных особенностей ЭЭГ. С одной стороны, повышение высокочастотной (бета-) активности является одним из показателей преобладания процессов возбуждения в коре головного мозга [18, 19]. С другой стороны, повышение тета- и альфа-активности указывает на усиление тормозных влияний со стороны подкорковых структур [20, 21]. Следовательно, для достижения терапевтического ответа при лечении депрессивных расстройств важным звеном оказывается преодоление основных «корковых» и «подкорковых» факторов патогенеза, таких как дисбаланс нейромедиаторов, гиперреактивность гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси, дисфункция структур головного мозга и т.д.

Полученные в проведенном исследовании результаты подтверждают возможность оценки параметров ЭЭГ (спектральной мощности) для прогноза эффективности терапии пациентов с депрессивными расстройствами, принимая во внимание небольшое количество исходных данных ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, использованный в нашей работе тематический подход и полученные результаты дополняют имеющиеся представления в отношении патофизиологических механизмов депрессивных расстройств и могут быть полезны в клинической практике, что, несомненно, отразится на качестве терапии.

Тем не менее нельзя не отметить ограничение данного исследования, которое заключается в небольшом

объеме экспериментальной выборки для оценки валидности полученной прогностической модели, что в перспективе задает направление для будущих работ.

Конфликт интересов. Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

Источник финансирования. Исследование проведено в рамках выполнения государственного задания, тема № 0550-2019-0007.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Краснов ВН. Депрессия как социальная и клиническая проблема современной медицины. *Российский психиатрический журнал*. 2011;(6):8–10. Krasnov VN. Depressija kak social'naja i klinicheska-ja problema sovremennoj mediciny. *Rossijskij psihiatricheskij zhurnal*. 2011;(6):8–10. (In Russ.).
2. Kessler RC, Bromet EJ. The epidemiology of depression across cultures. *Annu. Rev. Public Health*. 2013;34:119–138. doi: 10.1146/annurev-publhealth-031912-114409. PMID: 23514317; PMCID: PMC4100461.
3. Freeman A, Tyrovolas S, Koyanagi A. The role of socio-economic status in depression: results from the COURAGE (aging survey in Europe). *BMC Public Health*. 2016;(1):1098. doi:10.1186/s12889-016-3638-0
4. Sakurai H, Uchida H, Kato M, Suzuki T, Baba H, Watanabe K, Inada K, Kikuchi T, Katsuki A, Kishida I, Sugawara K, Yasui-Furukori N; Medical Education Panel of the Japanese Society of Clinical Neuropsychopharmacology. Pharmacological management of depression: Japanese expert consensus. *J. Affect. Disord*. 2020;266:626–632. doi: 10.1016/j.jad.2020.01.149. PMID: 32056937
5. Philip NS, Carpenter LL, Tyrka AR, Price LH. Pharmacologic approaches to treatment resistant

- depression: a re-examination for the modern era. *Expert. Opin. Pharmacother.* 2010;11(5):709–722. doi: 10.1517/14656561003614781. PMID: 20151847; PMCID: PMC2835848
6. Mohamed S, Johnson GR, Vertrees JE, Guarino PD, Weingart K, Young IT, Yoon J, Gleason TC, Kirkwood KA, Kilbourne AM, Gerrity M, Marder S, Biswas K, Hicks P, Davis LL, Chen P, Kelada A, Huang GD, Lawrence DD, LeGwin M, Zisook S. The VA augmentation and switching treatments for improving depression outcomes (VAST-D) study: Rationale and design considerations. *Psychiatry Res.* 2015;229(3):760–770. doi: 10.1016/j.psychres.2015.08.005. Epub 2015 Aug 6. PMID: 26279130
 7. Trivedi MH. Treating depression to full remission. *J. Clin. Psychiatry.* 2009;70(1):e01. doi: 10.4088/jcp.8017br6c.e01. PMID: 19222976.
 8. Trivedi MH, Rush AJ, Wisniewski SR, Nierenberg AA, Warden D, Ritz L, Norquist G, Howland RH, Lebowitz B, McGrath PJ, Shores-Wilson K, Biggs MM, Balasubramani GK, Fava M; STAR*D Study Team. Evaluation of outcomes with citalopram for depression using measurement-based care in STAR*D: implications for clinical practice. *Am. J. Psychiatry.* 2006;163(1):28–40. doi: 10.1176/appi.ajp.163.1.28. PMID: 16390886
 9. Смугевич АБ, Андрищенко АВ, Романов ДВ, Захарова НВ. Ремиссии при аффективных заболеваниях: эпидемиология, психопатология, клинический и социальный прогноз, вторичная профилактика. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2014;(3):4–13. Smulevich AB, Andriushenko AV, Romanov DV, Zaharova NV. Remissii pri affektivnyh zabolovanijah: jepidemiologija, psihopatologija, klinicheskij i social'nyj prognoz, vtorignaja profilaktika. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2014;(3):4–13. (In Russ.).
 10. Wentink C, Huijbers MJ, Lucassen P, Kramers C, Akkermans R, Adang E, Spijker J, Speckens AEM. Discontinuation of antidepressant medication in primary care supported by monitoring plus mindfulness-based cognitive therapy versus monitoring alone: design and protocol of a cluster randomized controlled trial. *BMC Fam. Pract.* 2019;20(1):105. doi: 10.1186/s12875-019-0989-5. PMID: 31349796; PMCID: PMC6660713
 11. Галкин СА, Симуткин ГГ, Счастный ЕД, Иванова СА, Бохан НА. Обзор применения биологической обратной связи в терапии пациентов с депрессивными расстройствами. *Современная терапия психических расстройств.* 2020;(3):38–43. doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.52.005 Galkin SA., Simutkin GG, Schastnyj ED, Ivanova SA, Bohan NA. Obzor primenenija biologicheskoy obratnoj svjazi v terapii pacientov s depressivnymi rasstrojstvami. *Sovremennaja terapija psihicheskikh rasstrojstv.* 2020;(3):38–43. (In Russ.). doi: 10.21265/PSYPH.2020.53.52.005
 12. Изнак АФ, Изнак ЕВ, Абрамова ЛИ, Ложников МА. Модели количественного прогноза терапевтического ответа больных депрессией по параметрам исходной ЭЭГ. *Физиология человека.* 2019;45(6):36–43. doi: 10.1134/S0131164619060055 Iznak AF, Iznak EV, Abramova LI, Lozhnikov MA. Modeli kolichestvennogo prognoza terapevticheskogo otveta bol'nyh depressiej po parametram ishodnoj EEG. *Fiziologija cheloveka.* 2019;(6):36–43. (In Russ.). doi: 10.1134/S0131164619060055
 13. Schiller MJ. Quantitative Electroencephalography in Guiding Treatment of Major Depression. *Front Psychiatry.* 2019;9:779. doi: 10.3389/fpsy.2018.00779. PMID: 30728787; PMCID: PMC6351457
 14. Spronk D, Arns M, Barnett KJ, Cooper NJ, Gordon E. An investigation of EEG, genetic and cognitive markers of treatment response to antidepressant medication in patients with major depressive disorder: a pilot study. *J. Affect. Disord.* 2011;128(1–2):41–48. doi: 10.1016/j.jad.2010.06.021. PMID: 20619899
 15. Allen JJ, Reznik SJ. Frontal EEG Asymmetry as a Promising Marker of Depression Vulnerability: Summary and Methodological Considerations. *Curr. Opin. Psychol.* 2015;4:93–97. doi: 10.1016/j.copsyc.2014.12.017. Epub 2015 Jan 2. PMID: 26462291; PMCID: PMC4599354
 16. Iosifescu DV. Electroencephalography-derived biomarkers of antidepressant response. *Harv. Rev. Psychiatry.* 2011;19(3):144–154. doi: 10.3109/10673229.2011.586549. PMID: 21631160
 17. Изнак АФ, Тиганов АС, Изнак ЕВ, Сорокин СА. ЭЭГ-корреляты и возможные предикторы эффективности терапии эндогенной депрессии. *Физиология человека.* 2013;(4):49. Iznak AF, Tiganov AS, Iznak EV, Sorokin SA. EEG-korreljaty i vozmozhnye prediktory jeffektivnosti terapii jendogennoj depressii. *Fiziologija cheloveka.* 2013;(4):49. (In Russ.).
 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;119(10):56–61. doi: 10.17116/jnevro201911910156 Galkin SA, Peshkovskaja AG, Simutkin GG, Vasil'eva SN, Roshchina OV, Ivanova SA, Bokhan NA. Disorders of spatial working memory in affective disorders with mild current depression and their neurophysiological correlates. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry.* 2019;119(10):56–61. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911910156
 19. Grønli J, Rempe MJ, Clegern WC, Schmidt M, Wisor JP. Beta EEG reflects sensory processing in active wakefulness and homeostatic sleep drive in quiet wakefulness. *J. Sleep Res.* 2016;25(3):257–268. doi: 10.1111/jsr.12380. PMID: 26825702; PMCID: PMC5866048

20. Klimesch W. α -band oscillations, attention, and controlled access to stored information. *Trends Cogn. Sci.* 2012;16(12):606–617. doi: 10.1016/j.tics.2012.10.007. PMID: 23141428; PMCID: PMC3507158
21. Галкин СА, Пешковская АГ, Кисель НИ, Рощина ОВ, Мандель АИ, Иванова СА, Бохан НА. Нарушения пространственной рабочей памяти и ее нейрофизиологические корреляты при алкогольной зависимости. *Патологическая физиология и экспериментальная терапия.* 2020;(3):12–19. doi: 10.25557/0031-2991.2020.03.12-19
- Galkin SA, Peshkovskaja AG, Kisel' NI, Roshhina OV, Mandel' AI, Ivanova SA, Bohan NA. Narusheniya prostranstvennoj rabochej pamjati i ee nejrofiziologicheskie korreljaty pri alkogoľnoj zavisimosti. *Patologicheskaja fiziologija i jeksperimental'naja terapija.* 2020;(3):12–19. (In Russ.). doi: 10.25557/0031-2991.2020.03.12-19

Сведения об авторах

Галкин Станислав Алексеевич, аспирант, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

E-mail: s01091994@yandex.ru

Васильева Светлана Николаевна, кандидат медицинских наук, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7600-7557>

E-mail: vasilievasn@yandex.ru

Иванова Светлана Александровна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая лабораторией молекулярной генетики и биохимии, НИИ психического здоровья, Томский НИМЦ, Томск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7078-323X>

E-mail: ivanovaniipz@gmail.com

Бохан Николай Александрович, академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор НИИ психического здоровья, заведующий кафедрой психиатрии, психотерапии, наркологии с курсом медицинской психологии ГБОУ ВПО СибГМУ Минздрава России, Томск, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-1052-855X>

E-mail: mental@tnimc.ru

Information about the authors

Stanislav A. Galkin, Graduate Student, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7709-3917>

E-mail: s01091994@yandex.ru

Svetlana N. Vasilieva, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation, <https://orcid.org/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, Mental Health Research Institute, Tomsk NRMC, Tomsk, Russian Federation, <https://orcid.org/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 Academician, Director, Mental Health Research Institute, head of the Department of Psychiatry, Psychotherapy, Narcology with the Course Med. Psychology, Siberian State Medical University of Russian Ministry of Health, Tomsk, Russian Federation, <https://orcid.org/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 05.11.2020 Received 05.11.2020	Дата рецензии 02.02.2021 Revised 02.02.2021	Дата принятия 16.03.2021 Accepted for publication 16.03.2021
--	--	---

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>

УДК 618.1-053; 616.853

Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания

Гасанов Р.Ф.¹, Макаров И.В.^{1,2}, Емелина Д.А.¹

¹Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация

²Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Цель исследования — изучить состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами при комбинированном типе синдрома дефицита внимания (СДВГ). **Пациенты и методы:** 404 ребенка в возрасте 6–10 лет с комбинированным вариантом СДВГ были разделены на три подгруппы по состоянию активности моноаминов: 1-я подгруппа с сочетанием гипofункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем — 120 человек, 2-я подгруппа с сочетанием гиперфункции норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминовой — 136 человек, 3-я подгруппа с показателями моноаминов в пределах референтных значений — 148 детей. Показатели моноаминов, их предшественников и продукты метаболизма в суточной моче определялись методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с электрохимической детекцией: содержание дофамина, норадреналина, адреналина и серотонина, их метаболитов — гомованилиновой кислоты, ванилилминдальной кислоты, 5-гидрокситриптофана и 5-оксииндолуксусной кислоты, а также их предшественников триптофана и тирозина. Для оценки тяжести симптомов синдрома дефицита внимания использовалась шкала SNAP-IV, показатели тяжести сопутствующего тика определялись с помощью Йельской глобальной шкалы тяжести тиков.

Результаты: во всех рассматриваемых подгруппах тяжесть тика коррелирует прежде всего с повышенной импульсивностью (1-я подгруппа $p = 0,0001$, 2-я подгруппа $p = 0,045$, 3-я подгруппа $p = 0,015$). Степень выраженности основных симптомов СДВГ у детей имеет конкурентное с тиком поведение, что связано с декомпенсацией биохимического равновесия моноаминовых систем. В 1-й подгруппе наблюдается повышение расхода норадреналина ($p = 0,002$) с большим образованием метаболитов и дальнейшим ослаблением активности дофаминовой ($p = 0,029$) и серотониновой систем ($p = 0,038$). Во 2-й подгруппе, с одной стороны, отмечается снижение активности дофаминовой системы ($p = 0,001$), с другой — возрастает ингибирующая активность серотониновой ($p = 0,003$). В 3-й подгруппе повышается активность норадренергической системы ($p = 0,006$) при минимальном участии дофаминовой и ослаблении влияния серотониновой систем. **Заключение:** в условиях коморбидности СДВГ с тикозными гиперкинезами у детей наблюдается изменение состояния норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется тормозное влияние серотониновой, что, вероятно, оказывает влияние на основные симптомы СДВГ, отражаясь на общем психопатологическом профиле.

Ключевые слова: синдром дефицита внимания с гиперактивностью; тики; норадренергическая система; дофаминовая система; серотониновая система.

Этическая экспертиза. Исследование одобрено Этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева (протокол № 35 от 17.04.2017).

Для цитирования: Гасанов Р.Ф., Макаров И.В., Емелина Д.А. Состояние активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами и комбинированным типом синдрома дефицита внимания. *Психиатрия*. 2021;19(2):46–54. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>

Конфликт интересов отсутствует

The State of Monoamine Activity in Children with Tic Hyperkinesia and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD)

Gasanov R.F.¹, Makarov I.V.^{1,2}, Emelina D.A.¹

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

²North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, Saint Petersburg, Russian Federation

RESEARCH

Abstract

Aim: the primary purpose of this study was to explore the state of monoamine activity in children with tic disorder at a combined type of attention deficit disorder (ADHD). **Patients and methods:** 404 children aged 6–10 years with a combined type of ADHD were divided into three subgroups according to the monoamine activity: 1 subgroup with a combination of hypofunction of dopaminergic and hyperfunction of the noradrenergic system — 120 patients, 2 subgroup with a combination of hyperfunction of the noradrenergic system with a relative balance of dopamine — 136 patients, 3 subgroups with biochemical parameters of monoamine indicators within the reference values — 148 children. The levels of monoamines, their precursors and metabolic

products in daily urine were determined by high performance liquid chromatography with electrochemical detection: dopamine, norepinephrine, adrenaline and serotonin, their metabolites — homovanilic acid, vanillylmandelic acid, 5-hydroxytryptophan and 5-hydroxyindoleacetic acid, and their precursors tryptophan and tyrosine. To assess the severity of the symptoms of ADHD, the SNAP-IV scale was used, and tic severity was determined using the Yale global tick severity scale. **Results:** common to all subgroups under consideration is characteristic that the severity of the tick correlates, first, with increased impulsivity (1 subgroup $p = 0.0001$, 2 subgroup $p = 0.045$, 3 subgroup $p = 0.015$). The degree of manifestation of the main symptoms of ADHD in children has competitive behavior with tics, which is associated with decompensation of the biochemical balance of monoamine systems. In subgroup 1, there is an increase in the consumption of norepinephrine ($p = 0.002$) with a large formation of metabolites and a further weakening of the activity of the dopamine ($p = 0.029$) and serotonin ($p = 0.038$) systems. In subgroup 2, the dopamine system is deficient ($p = 0.001$) and the inhibitory function of the serotonin system increases ($p = 0.003$). In subgroup 3, the activity of the noradrenaline system increases with minimal participation of the dopamine system and a weakening of the influence of the serotonin system ($p = 0.006$). **Conclusion:** in cases of comorbidity of ADHD and tic disorder in children, observation revealed a change in the state of noradrenergic and dopamine systems and weakening of the inhibitory effect of serotonin, which probably has an effect on the general psychopathological profile.

Keywords: attention deficit hyperactivity disorder; tics; impulsivity; noradrenergic system; dopamine system, serotonin system.

Conformity with the principles of ethics. The study was approved by the local ethics committee at V.M. Bekhterev National research medical center for psychiatry and neurology (Protocol No. 35 of April, 2017).

For citation: Gasanov R.F., Makarov I.V., Emelina D.A. The State of Monoamine Activity in Children with Tic Hyperkineses and the Combined Type of Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):46–54. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-46-54>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Синдром дефицита внимания с гиперактивностью (СДВГ) известен как хроническое непроцессуальное расстройство, начинающееся в раннем детстве и имеющее среди основных симптомов нарушение внимания, гиперактивность и импульсивность в сочетании с нормальным интеллектом. Основные клинические проявления СДВГ заключаются в трудностях концентрации и поддержания внимания, нарушении обучения и памяти, а также сложности обработки экзогенной и эндогенной информации и стимулов, что значительно осложняет социальную адаптацию не только в детском возрасте, но и во взрослом состоянии [1]. В большей степени это относится к комбинированному типу СДВГ [2]. И хотя часть симптомов СДВГ, особенно гиперактивность, по мере взросления компенсируется, нарушение социальной адаптации и качество жизни пациентов ухудшается за счет присоединения сопутствующих депрессивных, тревожных, фобических и тикозных расстройств [3]. Симптомы сопутствующих психопатологических нарушений приобретают основное значение при ослаблении симптомов СДВГ и требуют медикаментозной коррекции и психотерапевтического вмешательства.

СДВГ у детей часто сопровождается тикозными гиперкинезами. По данным некоторых авторов, хронические тики наблюдаются у 20–50% пациентов, распространяющийся тик еще чаще — в 79% случаев [4, 5]. Состояние коморбидности расстройств связано с общими патогенетическими факторами, где ключевую роль играет дисбаланс моноаминовых систем: дофаминовой, норадренергической и индоламиновой. Во многих исследованиях, посвященных нарушению моноаминового метаболизма у детей с СДВГ, каждой из перечисленных систем отводится разная роль, что связано с гетерогенностью синдрома дефицита

внимания. И только единичные работы посвящены особенностям биохимии моноаминов в условиях коморбидности психопатологических состояний: СДВГ и тикозных гиперкинезов. Так, отмечается нарушение метаболизма дофаминовой системы, где одни авторы описывают повышение внеклеточного дофамина [6], другие — снижение активности дофаминовой системы в виде снижения потенциалов связывания рецепторов [7]. Некоторые из авторов указывают на заинтересованность серотониновой системы с изменением ее модулирующего эффекта в виде сочетания пониженного уровня переносчика серотонина, повышенного связывания с рецептором серотонина 2-го типа [8–10] и норадренергической системы в виде гипофункции [11]. Основной акцент в исследовании биохимических особенностей тикозных гиперкинезов авторы делают на изучении состояния моноаминов при болезни Туретта. И хотя существует множество исследований, касающихся вопросов распространенности, этиологии и патогенеза синдрома Туретта, изолированные моторные и вокальные тики у детей с СДВГ в доступной литературе практически не освещаются. Таким образом, в настоящее время состояние катехоламинергического и индоламинового обмена в условиях сочетания СДВГ и тикозных гиперкинезов с учетом гетерогенности каждого из сопутствующих расстройств остаются малоизученными.

Целью исследования явилось изучение состояния активности моноаминов у детей с тикозными гиперкинезами при комбинированном типе синдрома дефицита внимания (СДВГ).

ПАЦИЕНТЫ И МЕТОДЫ

Исследование проводилось с соблюдением принципов Хельсинкской декларации Всемирной медицинской ассоциации. Родители пациентов давали письменное

информированное согласие на участие детей в исследовании и обработку данных, которое было одобрено Локальным этическим комитетом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Методом сплошной выборки были обследованы 404 ребенка с комбинированным типом СДВГ в возрасте 6–10 лет, находившиеся на лечении в НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. Критериями включения в исследование были возраст пациентов 6–10 лет, верифицированные диагнозы «синдром дефицита внимания» (F90.0), «тикозные гиперкинезы» (F95.0, F95.1, F95.2) по МКБ-10. Критерии невключения: наличие умственной отсталости, сопутствующих психотических расстройств и тяжелых неврологических состояний, эпилептические синдромы, отказ от участия в исследовании. Выбор комбинированного типа СДВГ связан с тем, что этот вариант расстройства наиболее распространен, в нем в равной мере выражены симптомы невнимательности, гиперактивности и импульсивности, что приводит к нарушению адаптации детей. Дети с СДВГ были разделены на три группы: 120, 136 и 148 человек соответственно. Первая группа характеризовалась сочетанием уровня адреналина, превышающего референтные значения, и норадреналина, находящегося ниже референтных значений; 2-я группа включала обследуемых с уровнем норадреналина, находящимся ниже референтных значений; в 3-ю группу вошли дети с СДВГ, у которых изучаемые биохимические параметры регистрировались в пределах референтных значений. В 1-й группе нарушение обмена моноаминов было представлено сочетанием гипофункции дофаминергической и гиперфункции норадренергической систем, во 2-й — гиперфункцией норадренергической системы при относительной сбалансированности дофаминовой. И только в 3-й из выделенных групп определялось сочетание гипофункции норадренергической системы с гиперфункцией дофаминергической. Анализ состояния моноаминовых систем проводился в одном из наших предыдущих исследований, где была дана подробная клиническая характеристика [12].

Оценка степени выраженности клинических проявлений СДВГ проводилась по шкале SNAP-IV, позволяющей в баллах выразить степень невнимательности, гиперактивности и импульсивности [13]. По шкале SNAP-IV вычисляемые верхние референтные пределы показателей нормы составляют: невнимательность — до 2,13, гиперактивность — до 1,89 и импульсивность — до 1,95 условных единиц.

В каждой из групп пациентов с комбинированным типом СДВГ были выделены дети с сопутствующими тикозными гиперкинезами: в 1-й группе — 60 чел. (50% группы), во 2-й группе — 69 чел. (56,3%) и в 3-й группе — 59 чел. (39,8%). Для определения тяжести тиков использовалась Йельская глобальная шкала тяжести тиков — Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS) [14] с оценкой каждого признака моторного и вокального тика от 0 до 5 баллов. Тяжесть тикозного расстройства рассматривалась по результатам суммирования баллов: от 1 до 19 баллов — легкая степень тяжести;

от 20 до 29 баллов — средняя степень тяжести; 30–39 баллов — тяжелая степень; 40–50 баллов — очень тяжелая степень.

Кроме того, определялись биохимические параметры в суточной моче: содержание дофамина (ДА), норадреналина (НА), адреналина (А) и серотонина (Сер), их метаболитов — гомованилиновой кислоты (ГВК — метаболит ДА), ванилилминдальной кислоты (ВМК — метаболит НА), 5-гидрокситриптофана (5-НТР — метаболит триптофана) и 5-оксииндолуксусной кислоты (5-ОУИК — метаболит Сер), а также их предшественников триптофана (Три — предшественник Сер) и тирозина (Тир — предшественник катехоламинов). Перечисленные биохимические параметры изучались в суточной моче в независимых лабораториях Северо-Западного центра доказательной медицины методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с электрохимической детекцией (ЭХД) с анализом соответствию референтных значений [15]. Никто из детей в период проведения биохимического исследования не получал медикаментозную терапию в течение одного месяца.

Статистический анализ данных проводился с помощью стандартного пакета прикладных программ IBM SPSS Statistics, версия 8.0.550. Пороговое значение достигнутого уровня значимости p было принято равным 0,05. Полученные данные прошли проверку на согласие распределения с нормальным законом с помощью критериев Колмогорова–Смирнова (с поправкой Лиллиефорса) и критерия Шапиро–Уилка. Данные с нормальным типом распределения представлены в виде $M \pm m$, где M — выборочное среднее, m — ошибка среднего, при отсутствии нормального распределения данные представлены в виде медианы и интерквартильного размаха $Me [Q1; Q3]$. При сравнении нескольких независимых выборок количественных данных, имеющих распределение, отличное от нормального, использовался критерий Краскела–Уоллиса ANOVA с процедурой множественного сравнения. Качественные данные представлены частотными показателями n (%). Для сопоставления частот использован критерий χ^2 Пирсона и корреляционный коэффициент Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Частота, структура и распределение уровня тяжести тика. Анализировалась частота изолированных моторных, вокальных и смешанных тикозных гиперкинезов у детей с СДВГ. Общее количество тикозных расстройств в группах по частоте не отличалось и составляло от 39,8 до 56,3% (табл. 1).

При сравнении балльных показателей тика у пациентов 3-й группы выявлена большая тяжесть моторных тиков по сравнению с 1-й группой и большая тяжесть вокальных тиков по сравнению с пациентами как 1-й, так и 2-й групп. Балльные оценки смешанных тиков в группах не отличались. Легкая степень тяжести тика встречалась чаще в 3-й группе, чем во 2-й и в 1-й,

Таблица 1. Распределение тиков по частоте и виду в выделенных группах у пациентов с синдромом дефицита внимания**Table 1.** Distribution of tics by frequency and types in the selected groups of children with attention deficit disorder

Виды тиковых гиперкинезов/ Types of tic hyperkinesias	1-я группа/1 st group (n = 120)		2-я группа/2 nd group (n = 136)		3-я группа/3 rd group (n = 148)		p (1-2, 1-3, 2-3)
	n	%	n	%	n	%	
Моторные/Motor	6	5	9	12,2	31	20,9	0,054; 0,01*; 0,03*
Вокальные/Vocal	36	30	20	14,7	12	8,1	0,04*; 0,01*; 0,054
Смешанные/Mixed	18	15	40	29,4	16	10,8	0,01*; 0,31; 0,01*
Всего тиковых расстройств/Total tic disorders	60	50%	69	56,3	59	39,8	0,32; 0,054; 0,35

* p < 0,05.

Таблица 2. Показатели Йельской глобальной шкалы тяжести тиков по группам, только для детей с тиковыми гиперкинезами, Me [Q₁; Q₃]**Table 2.** Yale Global Tic Severity Scale scores (YGTSS) by groups for children with tic hyperkinesias only, Me [Q₁; Q₃]

Виды тиковых гиперкинезов/ Types of tic hyperkinesias	1-я группа/1 st group, n = 60 (50%)	2-я группа/2 nd group, n = 69 (56,3%)	3-я группа/3 rd group, n = 59 (39,8%)
Моторные/Motor	18 [16; 20]	23 [22; 25]	23 [22; 24]
Вокальные/Vocal	35 [33; 37]	34 [32; 36]	37 [35; 38]
Смешанные/Mixed	47 [46; 48]	43 [42; 44]	40 [39; 41]

* p < 0,05.

Таблица 3. Распределение тиков по степени тяжести (легкая, средняя) по Йельской глобальной шкале тяжести тиков в группах, только для детей с тиковыми гиперкинезами**Table 3.** Distribution of tics by the severity (mild, moderate) severity according to the Yale Global Tic Severity Scale in groups, only for children with tic hyperkinesias

Степени тяжести тика/Tic severity	1-я группа/1 st group, n = 60 (50%)	2-я группа/2 nd group, n = 69 (56,3%)	3-я группа/3 rd group, n = 59 (39,8%)	p (1-2, 1-3, 2-3)
Легкая/Mild	15,83%	20,32%	22,3%	0,67; 0,048*; 0,041*
Средняя/Moderate	34,17%	35,98%	17,5%	0,83; 0,07; 0,042*

* p < 0,05.

а средняя тяжесть — чаще во 2-й, чем в 3-й группе (табл. 2, 3).

Таким образом, по результатам шкалы YGTSS во всех группах СДВГ пациенты с моторными тиками имели только легкую степень тяжести тика. У пациентов с вокальными тиками наблюдалась и легкая, и средняя тяжести тика. При обследовании детей со смешанными тиками отмечалась только средняя тяжесть. Во всех группах у пациентов с моторными тиками регистрировались минимальные балльные оценки тяжести тиковых гиперкинезов. У пациентов со смешанными тиками обнаруживали максимальные балльные оценки, преобладающие по степени тяжести тика как над моторными, так и вокальными тиками. В 1-й и во 2-й группах частота легкой степени тяжести тика уступала таковой средней тяжести. Среди полученных результатов выделяется 3-я группа. В ней балльные оценки тяжести моторных тиков преобладают над таковыми в 1-й группе, не отличаясь от 2-й. Кроме того, в 3-й группе легкая степень тяжести встречается чаще, чем в остальных подгруппах, что, очевидно, связано с преобладанием по частоте вокальных тиков, включающих как легкую, так и среднюю тяжесть

тика. Но по частоте средней тяжести тика 3-я группа уступает 2-й.

Связь степени выраженности тика с основными симптомами СДВГ. Для определения характера и особенностей взаимовлияния между симптомами тиковых гиперкинезов и комбинированного типа СДВГ в условиях коморбидности расстройств в каждой из выделенных групп произведен корреляционный анализ между двумя случайными переменными: уровнем невнимательности, гиперактивности и импульсивности (шкала SNAP-IV) и показателями степени тяжести тика (шкала YGTSS). Во всех группах выявлялась обратная корреляция уровня гиперактивности и импульсивности с баллами тяжести тика. В 1-й группе у пациентов с вокальными тиками обнаружена обратная корреляция тяжести тика с уровнем невнимательности (p = 0,025); во 2-й группе у пациентов со смешанными тиками — прямая корреляция тяжести тика с уровнем импульсивности (p = 0,043). Анализ частоты показателей параметров основных симптомов СДВГ, превышающих референтные значения невнимательности, гиперактивности и импульсивности при легкой и средней тяжести сопутствующего тика,

Таблица 4. Связь показателей основных симптомов СДВГ с показателями и степенью тяжести тика
Table 4. Relationship between rates of main ADHD symptoms and tic severity

Показатели основных симптомов СДВГ, баллы/Rates of main ADHD symptoms, scores	1-я группа/1 st group, n = 60			2-я группа/2 nd group, n = 69			3-я группа/3 rd group, n = 59		
	Показатель тяжести тика/Tic severity index, p	Легкая тяжесть тика/Mild severity of tic, p	Средняя тяжесть тика/Moderate severity of tic, p	Показатель тяжести тика/Tic severity index, p	Легкая тяжесть тика/Mild severity of tic, p	Средняя тяжесть тика/Moderate severity of tic, p	Показатель тяжести тика/Tic severity index, p	Легкая тяжесть тика/Mild severity of tic, p	Средняя тяжесть тика/Moderate severity of tic, p
Уровень невнимательности/ Inattention level	2,6 [1,9; 3,4] 0,733	0,72	0,76	2,7 [2,4; 3] 0,733	0,003*	0,02*	2,6 [2,3; 2,9] 0,063	0,017*	0,58
Уровень гиперактивности/ Hyperactivity level	1,9 [1,5; 2,4] 0,0016*	0,096	0,0001*	2,1 [1,6; 2,6] 0,0078*	0,91	0,077	1,9 [1,3; 2,2] 0,0002*	0,073	0,007*
Уровень импульсивности/ Impulsivity level	2,3 [1,8; 2,8] 0,0001*	0,0003*	0,001*	2,5 [2; 3] 0,045*	0,66	0,067	2,6 [2,1; 3] 0,015*	0,83	0,006*

* $p < 0,05$.

позволил обнаружить только обратные корреляции во всех случаях. В 1-й группе повышенный уровень гиперактивности обратно коррелирует со средней тяжестью тика, а повышенный уровень импульсивности обратно коррелирует и с легкой, и со средней тяжестью тика. Во 2-й группе получены похожие закономерности с тем лишь различием, что повышенный уровень импульсивности коррелирует только со средней тяжестью тика. Третья группа демонстрирует принципиально иные зависимости, где повышенный уровень невнимательности прямо коррелирует с легкой степенью тяжести тика. Связь показателей тяжести тика с повышенными показателями основных симптомов СДВГ выявило сходство 1-й и 2-й групп, где статистически значимой оказались корреляции показателя тика с повышенным уровнем импульсивности. Третья группа в этом отношении отличается и обнаруживает связь показателя тяжести тика с повышенными уровнями гиперактивности. Кроме того, у детей со смешанными тиками в 3-й группе обнаружена связь показателей тяжести тика с повышенной импульсивностью ($p = 0,039$). В процессе поиска связи показателей основных симптомов с частотой выявления легкой и средней тяжести тика получены следующие результаты. Средняя тяжесть тика связана с показателями гиперактивности и импульсивности в 1-й и 3-й группах, тогда как во 2-й группе показатель невнимательности обнаруживает связь со средней тяжестью тика. Во 2-й и 3-й группах показатель невнимательности связан с легкой степенью тика. А в 1-й группе с легкой степенью тика связан лишь показатель импульсивности. Таким образом, во 2-й группе обнаружена связь только с показателем невнимательности, а в остальных — со всеми показателями основных симптомов СДВГ (табл. 4).

Тяжесть тика и состояние активности моноаминов у детей с СДВГ. В выделенных группах изучалась связь между показателями тяжести тика и звеньями дофаминовой, серотониновой и адренергической систем для установления различия в направлении активности моноаминов в условиях коморбидности изучаемых расстройств. В 1-й группе корреляционные зависимости определяются в большей степени со звеньями норадренергической системы, где устанавливаются отрицательные корреляции с показателем НА ($r = -0,33$, $p = 0,0001$) и отношением НА/Тир ($r = -0,34$, $p = 0,0002$) и положительные — с отношением А/НА ($r = 0,28$, $p = 0,002$) и ВМК/(А + НА) ($r = 0,36$, $p = 0,0001$). Выявленные корреляционные характеристики отражают прямую зависимость показателя тяжести тика от активности ферментов утилизации НА и обратную корреляцию со звеньями его синтеза. Среди звеньев дофаминовой системы обнаружены только обратные корреляционные характеристики ДА/Тир ($r = -0,21$, $p = 0,019$) и НА/ДА ($r = -0,19$, $p = 0,029$), что свидетельствует о связи показателя тяжести тика с катаболизмом составляющих дофаминовой системы. Среди звеньев серотониновой системы обнаружена как отрицательная корреляция с Сер ($r = -0,19$, $p = 0,038$), так и положительная с Три ($r = 0,39$, $p = 0,0001$), что позволяет предполагать зависимость роста показателя тяжести тика от ослабления синтеза серотонина из его предшественника. В целом в 1-й группе складывается картина зависимости роста показателя тяжести тика в результате повышения процессов катаболизма моноаминов. Кроме того, обнаружена положительная корреляция показателя тяжести тика с отношением ВМК (А + НА) ($r = 0,46$, $p = 0,0001$) для детей с изолированными вокальными тиками.

Таблица 5. Корреляции между уровнем моноаминов, их предшественников и метаболитов (мкг/сут) и тяжестью тика у детей с СДВГ

Table 5. Correlation between levels of monoamines, their precursors and metabolic products (µg/day) and tic severity in children with ADHD

	1-я группа/1 st group			2-я группа/2 nd group			3-я группа/3 rd group		
	Показатель, мкг/сут/Level, µg/day	r	p	Показатель, мкг/сут/Level, µg/day	r	p	Показатель, мкг/сут/Level, µg/day	r	p
A	12,75 ± 2,2	0,012	0,89	6,43 ± 0,3	0,28*	0,0008	9,12 ± 1,75	-0,36*	0,0001
НА	9,27 ± 1,4	-0,33*	0,0001	8,31 ± 1,9	-0,07	0,42	18,99 ± 6,35	-0,05	0,52
ДА	71,52 ± 7,6	0,03	0,78	87,075 ± 1,26	-0,27	0,001	150,3 ± 83,3	0,01	0,95
Сер	0,09 ± 0,015	-0,19*	0,038	0,22 ± 0,03	0,31*	0,0003	0,22 ± 0,06	-0,15	0,06
Три	10,22 ± 1,45	0,39*	0,0001	10,33 ± 0,24	0,18*	0,04	14,39 ± 1,37	-0,10	0,22
Тир	13,98 ± 3,7	0,16	0,073	87,075 ± 1,26	0,08	0,35	19,58 ± 1,47	-0,02	0,86
5-НТР	0,05 ± 0,004	-0,03	0,78	0,09 ± 0,008	0,02	0,78	0,25 ± 0,47	-0,08	0,33
ГВК	2,18 ± 0,87	-0,12	0,19	2,2 ± 0,8	-0,09	0,29	3,47 ± 0,79	0,08	0,35
ВМК	1,91 ± 0,49	0,17	0,07	1,84 ± 0,02	-0,09	0,25	2,4 ± 0,01	0,21*	0,01
5-ОИУК	3,9 ± 0,44	0,08	0,37	3,12 ± 0,78	0,03	0,72	4,5 ± 0,19	-0,24*	0,004
ДА/Тир	5,44 ± 0,47	-0,21*	0,019	6,59 ± 1,91	-0,36*	0,0001	8,07 ± 0,84	-0,08	0,32
НА/Тир	0,67 ± 0,07	-0,34*	0,0002	0,09 ± 0,01	-0,19*	0,02	0,97 ± 0,05	-0,15	0,07
5-НТР/Три	0,004 ± 0,001	-0,15	0,09	3,12 ± 0,78	-0,04	0,65	0,016 ± 0,01	-0,13	0,11
A/НА	1,53 ± 0,06	0,28*	0,002	0,74 ± 0,06	0,37*	0,0001	4,23 ± 0,45	-0,26*	0,002
ГВК/ДА	0,033 ± 0,004	-0,06	0,51	0,027 ± 0,003	0,19*	0,03	0,026 ± 0,013	0,02	0,84
НА/ДА	0,14 ± 0,03	-0,19*	0,029	0,1 ± 0,005	-0,06	0,47	0,15 ± 0,005	0,01	0,92
ВМК/(A + НА)	0,09 ± 0,02	0,36*	0,0001	0,16 ± 0,02	0,39*	0,003	0,09 ± 0,004	0,28*	0,0005

* $p < 0,05$.

Во 2-й группе в корреляционные зависимости также вовлечены звенья всех рассматриваемых систем моноаминов. Значение норадренергической системы по сравнению с 1-й группой возрастает. Наблюдается больше прямых корреляций не только с показателями косвенной оценки активности ферментов катаболизма НА (A/НА и ВМК/(A + НА), где $r = 0,37$, $p = 0,0001$ и $r = 0,39$, $p = 0,003$ соответственно), но и с показателем А ($r = 0,28$, $p = 0,0008$). Только отношение НА/Тир обнаруживает обратную корреляционную зависимость ($r = -0,19$, $p = 0,02$). Для дофаминовой системы обнаружены две статистически значимые корреляции — ДА/Тир ($r = -0,36$, $p = 0,0001$) и ГВК/ДА ($r = 0,19$, $p = 0,03$), которые косвенно описывают активность ферментативных систем, участвующих в образовании ДА и его катаболизме. По сравнению с 1-й группой, здесь, во 2-й группе, направление активности дофаминовой системы больше склоняется уже не только в сторону снижения образования катехоламина, но и в сторону повышения его катаболизма. На этом фоне активность серотониновой системы по сравнению с 1-й группой у детей с тиковыми расстройствами возрастает, о чем свидетельствуют прямые корреляции показателя тяжести тика с Сер ($r = 0,31$, $p = 0,0003$) и Три ($r = 0,18$, $p = 0,04$). Кроме того, обнаружены корреляции показателя тяжести тика у детей со смешанными тиками: А ($r = -0,31$, $p = 0,001$), Сер ($r = -0,31$, $p = 0,034$) и отношение А/НА ($r = -0,43$, $p = 0,01$), подчеркивающие, что выявленные закономерности больше справедливы

для группы детей с сочетанием моторных и вокальных тиков.

В 3-й группе, в отличие от 1-й и 2-й, статистически значимые корреляции показателей тяжести тика со звеньями дофаминовой системы не установлены. Единственная отрицательная корреляция обнаружена с продуктом метаболизма серотонина — 5-ОИУК ($r = -0,24$, $p = 0,004$), что свидетельствует о более слабой роли серотониновой системы в образовании тика в 3-й группе по сравнению с остальными. Основные корреляционные зависимости в данной подгруппе устанавливаются со звеньями норадренергической системы. Так, обнаружены прямые корреляции с показателем метаболита норадреналина — ВМК ($r = 0,21$, $p = 0,01$) и отношением ВМК/(A + НА) ($r = 0,28$, $p = 0,0005$), подчеркивающие роль катаболизма норадреналина. Отрицательные корреляции установлены с показателем А ($r = -0,36$, $p = 0,0001$) и отношением А/НА ($r = -0,26$, $p = 0,002$), также уточняющие обратную зависимость адреналина от показателя тяжести тика (табл. 5). Кроме того, обнаружена прямая корреляция показателя тяжести тика у детей со смешанными тиками: А ($r = 0,56$, $p = 0,004$).

Таким образом, по результатам корреляционного анализа можно предполагать, что в формировании тиковых гиперкинезов у детей с комбинированным типом СДВГ играет роль не только дофаминовая и серотониновая системы, но и норадренергическая. Сложное взаимовлияние этих систем по-разному отражается

на клиническом течении заболеваний в выделенных группах.

ОБСУЖДЕНИЕ

Импульсивность рассматривается как неспособность остановить начало действия и включает в себя мозговую контур (вентральная петля стриатума), сосредоточенный на вентральном стриатуме, связанный с таламусом, вентромедиальной префронтальной корой и передней корой поясной извилины [16]. Об обязательности действия, составляющего основу компульсии, можно думать как о неспособности прекратить текущие действия, и гипотетически она сосредоточена на другом мозговом контуре (дорсальная петля стриатума), а именно на дорсальном стриатуме, таламусе и орбитофронтальной коре [17]. Формулируя гипотезу «компенсации лобной доли», профессор С.М. Стал [18] предположил, что импульсные действия могут трансформироваться в компульсивные под влиянием нейропластических изменений, затрагивающих сформированную при участии дорсального стриатума систему повторяющихся моторных актов, и приводят к тому, что импульсы в вентральной петле мигрируют в дорсальную петлю. Вероятно, с этим процессом связана полученная обратная корреляционная связь между тяжестью тика и симптомами СДВГ (импульсивностью и гиперактивностью).

Фактически импульсивность и компульсивность не позволяют реализовать полный контроль над собственной моторной деятельностью: импульсивность выступает в качестве неспособности прекратить инициированные действия, а компульсивность отражает неспособность прекратить текущие. Оба патологических симптома в данном исследовании связаны с дисфункцией дофаминовой системы и сочетаются на конкурентных основах с ослаблением дофаминовой системы. В этих условиях во всех случаях нарастает напряженность норадренергической системы.

Появление тикозных гиперкинезов у детей с СДВГ связано прежде всего с декомпенсацией неустойчивого баланса моноаминовых систем, в который вовлекается не только дофаминовая, но и норадренергическая и серотониновая системы. О вовлечении последних в патогенез тикозных гиперкинезов ранее писали И.Ф. Федосеева, Т.В. Попонникова и А.В. Веремеев [19], отмечая снижение уровней моноаминов у детей с тиками. В ситуации коморбидности с СДВГ по результатам полученных нами данных при тикозных гиперкинезах у детей усугубляются состояния патологической гипер- или гипофункции норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется влияние серотониновой. Изменение активности моноаминовых систем также оказывает влияние на основные симптомы синдрома дефицита внимания, изменяя общий психопатологический профиль (частичная трансформация симптомов импульсивности в компульсивные).

В условиях сочетания СДВГ и тикозных гиперкинезов, где СДВГ выступает патогенетически гетерогенным расстройством с возможностями спонтанной компенсации отдельных сторон интеллектуальных способностей, требуется тщательная диагностика, включая лабораторную, для первоначального подбора адекватной терапии, и в динамике, на фоне приема назначенных лекарственных средств. Полученные данные позволят учитывать изменение состояния пациентов на фоне фармакотерапии в тех случаях, когда терапевтический ответ может быть неоднозначным, с ослаблением симптомов одного расстройства и усилением другого в условиях их сочетания.

Результаты исследования во многом подтверждают предположения С.М. Сталя о способности к трансформации одних психопатологических симптомов в другие (импульсивность — в компульсии), создавая предпосылки для формирования сопутствующего психопатологического симптомокомплекса, и могут явиться основанием для дальнейшего поиска дифференцированных стратегий терапии тикозных гиперкинезов у детей в условиях сочетания с СДВГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В условиях коморбидности СДВГ с тикозными гиперкинезами у детей наблюдается изменение состояния норадренергической и дофаминовой систем и ослабляется тормозное влияние серотониновой, что, вероятно, оказывает воздействие на основные симптомы СДВГ, отражаясь на общем психопатологическом профиле.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Luo Y, Weibman D, Halperin JM, Li X. A Review of Heterogeneity in Attention Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD). *Front Hum. Neurosci.* 2019;13:42. doi: 10.3389/fnhum.2019.00042
2. Saad JF, Griffiths KR, Korgaonkar MS. A Systematic Review of Imaging Studies in the Combined and Inattentive Subtypes of Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Front Integr. Neurosci.* 2020;14:31. doi: 10.3389/fnint.2020.00031
3. Fournier A, Gauthier B, Guay M-C, Parent V. Design Fluency in Children with ADHD and Comorbid Disorders. *Brain Sci.* 2020;10(3):172. doi: 10.3390/brainsci10030172
4. Oluwabusi OO, Paul S, Ambrosini PJ. Tourette syndrome associated with attention deficit hyperactivity disorder: The impact of tics and psychopharmacological treatment options. *World J. Clin. Pediatr.* 2016;5(1):128–135. doi: 10.5409/wjcp.v5.i1.128
5. Albin RL. Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain.* 2017;141(2):332–347. doi:10.1093/brain/awx204
6. Hienert M, Gryglewski G, Stamenkovic M, Kasper S, Lanzenberge R. Striatal dopaminergic alterations in

- Tourette's syndrome: a meta-analysis based on 16 PET and SPECT neuroimaging studies. *Transl Psychiatry*. 2018;8:143. doi: 10.1038/s41398-018-0202-y
7. Yoon DY, Gause CD, Leckman JF, Singer H. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J. Neurol. Sci.* 2007;255(1-2):50-56. doi: 10.1016/j.jns.2007.01.069
 8. Singer HS, Minzer K. Neurobiology of Tourette syndrome: concepts of neuroanatomical localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev.* 2003;25(Suppl.1):S70-84. doi: 10.1016/s0387-7604(03)90012-x
 9. Wang Y, Li A. Regulatory effects of Ningdong granule on dopaminergic and serotonergic neurotransmission in a rat model of Tourette syndrome assessed by PET. *Molecular Medicine Reports*. 2019;20(1):191-197. doi: 10.3892/mmr.2019.10243
 10. Wong DF, Brasic JR, Singer HS, Schretlen DJ, Kuwabara H, Zhou Y, Nandi A, Maris MA, Alexander M, Ye W, Rousset O, Kumar A, Szabo Z, Gjedde A, Grace AA. Mechanisms of dopaminergic and serotonergic neurotransmission in Tourette syndrome: clues from an in vivo neurochemistry study with PET. *Neuropsychopharmacology*. 2008;33(6):1239-1251. doi: 10.1038/sj.npp.1301528
 11. Pringsheim T, Holler-Managan Y, Okun MS., Jankovic J, Piacentini J, Cavanna AE., Martino D, Müller-Vahl K, Woods DW, Robinson M, Jarvie E, Roessner V, Oskoui M. Comprehensive systematic review summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology*. 2019;92(19):907-915. doi: 10.1212/WNL.00000000000007467
 12. Гасанов РФ, Макаров ИВ. Роль моноаминов у детей с гиперкинетическим расстройством. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2017;117(11-2):88-91. doi: 10.17116/jnev-201711711288-91
 - Gasanov RF, Makarov IV. Monoamine metabolism in children with hyperkinetic disorder. *Zhurnal neurologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2017;117(11-2):88-91. (In Russ.). doi: 10.17116/jnev-201711711288-91
 13. Swanson JM. School-based assessments and interventions for ADD students. Irvine: K.C. Publishing, 1992.
 14. Leckman JF, Riddle MA, Hardin MT, Ort SI, Swartz KL, Stevenson J. The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*. 1989;28(4):566-573. doi: 10.1097/00004583-198907000-00015
 15. Textbook of Clinical Chemistry and Molecular Diagnostics. 4th ed. Elsevier: New Delhi; 2006.
 16. Ma I, Holstein MV, Mies G, Mennes M, Scheres A. Ventral striatal hyperconnectivity during rewarded interference control in adolescents with ADHD. *Cortex*. 2016;82:225-236. doi: 10.1016/j.cortex.2016.05.021
 17. Morello F, Voikar V, Parkkinen P, Panhelainen A, Rosenholm M, Makkonen A, Rantamäki T, Piepponen P, Aitta-Aho T, Partanen J. ADHD-like behaviors caused by inactivation of a transcription factor controlling the balance of inhibitory and excitatory neuron development in the mouse anterior brainstem. *Transl. Psychiatry*. 2020;10(1):357. doi: 10.1038/s41398-020-01033-8
 18. Стал СМ. Основы психофармакологии. Теория и практика. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019.
Stahl SM. Essential Psychopharmacology. Theory and Practical Applications. М.: GEOTAR-Media, 2019. (In Russ.).
 19. Федосеева ИФ, Попонникова ТВ, Веремеев АВ. Состояние обмена норадреналина у детей с тикозными гиперкинезами. *Бюллетень сибирской медицины*. 2009;1(2):87-90.
Fedoseeva IF, Poponnikova TV, Veremeev AV. Noradrenaline state in children with a tic disorders. *Byulleten' sibirskoj mediciny*. 2009;1(2):87-90. (In Russ.).

Сведения об авторах

Гасанов Рауф Фаикович, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отделение детской психиатрии, НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

E-mail: raufgasanov@mail.ru

Макаров Игорь Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отделения детской психиатрии, НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии СЗГМУ им. И.И. Мечникова, Санкт-Петербург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

E-mail: ppsy@list.ru

Емелина Дарья Андреевна, кандидат медицинских наук, младший научный сотрудник, отделение детской психиатрии НИИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, Санкт-Петербург, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

E-mail: dashaberkos@mail.ru

Information about the authors

Rauf F. Gasanov, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Leading Researcher, Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3045-333X>

E-mail: raufgasanov@mail.ru

Igor V. Makarov, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Professor of the Department of Psychiatry and Narcology, North-Western I.I. Mechnikov State Medical University, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-0176-3846>

E-mail: ppsy@list.ru

Daria A. Emelina, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Researcher, Department of Child Psychiatry, V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, Saint Petersburg, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8189-1479>

E-mail: dashaberkos@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Емелина Дарья Андреевна/Daria A. Emelina

E-mail: dashaberkos@mail.ru

Дата поступления 14.12.2020
Received 14.12.2020

Дата рецензии 15.01.2021
Revised 15.01.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Взаимоотношения нейробиологических и иммунных показателей у больных эпилепсией: значение алекситимии

Калинин В.В., Земляная А.А., Субботин К.Ю., Соколова Л.В., Федоренко Е.А.

Московский НИИ психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Цель исследования: изучение взаимоотношений между нейробиологическими, иммунными параметрами и алекситимией у больных эпилепсией. **Пациенты и методы:** обследованы 58 больных эпилепсией (26 мужчин, 32 женщины). Височная эпилепсия диагностирована у 25, лобная — у 16 и лобно-височная — у 17 больных. Анализировались частота и тип приступов, длительность ремиссии, тяжесть приступов, уровень алекситимии и показатели клеточного иммунитета. Для анализа связей использовался дисперсионный анализ MANOVA. **Результаты:** выявлено влияние алекситимии и показателей клеточного иммунитета CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ и CD8⁺ на частоту комплексных фокальных припадков (КФП). При высоких значениях CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ и низких значениях CD8⁺ частота КФП возрастает, что имеет неблагоприятное прогностическое значение. Сочетание алекситимии и правого височного фокуса также приводило к росту частоты и тяжести КФП. Установлены статистически значимые корреляции между величиной алекситимии и напряженностью иммунитета (CD4⁺/CD8⁺). **Выводы:** полученные результаты поддерживают гипотезу о так называемых врожденных иммунных механизмах алекситимии. Определение уровня алекситимии может быть использовано для прогнозирования течения эпилепсии.

Ключевые слова: эпилепсия; клеточный иммунитет; алекситимия; прогноз тяжести приступов.

Для цитирования: Калинин В.В., Земляная А.А., Субботин К.Ю., Соколова Л.В., Федоренко Е.А. Взаимоотношения нейробиологических и иммунных показателей у больных эпилепсией: значение алекситимии. *Психиатрия*. 2021;19(2):55–62. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-55-62>

Конфликт интересов отсутствует

The Relationships of Neurobiological and Immune Variables in Patients with Epilepsy: The Role of Alexithymia

Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Subbotin K.Y., Sokolova L.V., Fedorenko E.A.

Moscow Research Institute of Psychiatry — the Branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation

RESEARCH

Summary

Objective: to study the relationship between neurobiological, immune parameters and alexithymia in patients with epilepsy. **Material and methods:** 58 patients with epilepsy (26 men, 32 women) were studied. Temporal epilepsy was diagnosed in 25, frontal — in 16, and frontal-temporal — in 17 patients. The frequency and type of seizures, duration of remission, severity of seizures, level of alexithymia, and parameters of immunity analyzed. To assess the relationships, the analysis of variance MANOVA is used. **Results:** the influence of alexithymia and immunological factors CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ and CD8⁺ on the frequency of complex focal seizures (CFS) was revealed. With high CD4⁺, CD4⁺/CD8⁺ values and low CD8⁺ values, the CFS frequency increases, which has an unfavorable prognostic value. The combination of alexithymia and right temporal focus also led to an increase in the frequency and severity of CFS. Statistically significant correlations were found between the alexithymia and the intensity of immunity (CD4⁺/CD8⁺). **Conclusions:** the results obtained support the hypothesis of the so-called innate immune mechanisms of alexithymia. Determination of the level of alexithymia can be used to predict the course of epilepsy.

Keywords: epilepsy; cellular immunity; alexithymia; seizure severity prognosis.

For citation: Kalinin V.V., Zemlyanaya A.A., Subbotin K.Y., Sokolova L.V., Fedorenko E.A. The Relationships of Neurobiological and Immune Variables in Patients with Epilepsy: The Role of Alexithymia. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):55–62. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-55-62>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Эпилепсия представляет собой одно из наиболее распространенных психоневрологических заболеваний, наблюдающееся примерно у 1% общей популяции. Около 50 млн людей во всем мире страдают эпилепсией, ежегодно диагностируется 2,4 млн новых случаев. В развитых странах уровень заболеваемости составляет от 30 до 50 на 100 тыс. населения, в развивающихся странах он может быть в два раза выше [1].

В настоящее время до 70% детей и взрослых с диагнозом эпилепсии успешно лечатся антиэпилептическими препаратами, достигая полного контроля припадков. Согласно исследованиям, через несколько лет после достижения терапевтической ремиссии у 70% пациентов возможна отмена лекарственной терапии без возобновления приступов [1].

Вместе с тем у 30% больных сохраняются приступы, резистентные к терапии. Причины такой фармакологической устойчивости недостаточно изучены, что может быть объяснено отсутствием правильного понимания патогенеза как собственно эпилепсии, так и механизмов развития толерантности припадков к лечению.

Одним из возможных факторов, участвующих в патогенезе эпилепсии, является алекситимия. Алекситимия означает снижение способности к идентификации и описанию субъективных чувств и ощущений, трудности в отграничении одних эмоций от других, низкую способность к фантазированию, утилитарный и ориентированный на внешние события когнитивный стиль.

Наличие этой личностной конструкции, как считается, предрасполагает к широкому спектру аффективных и так называемых психосоматических (соматоформных) расстройств [2–8]. В наших более ранних исследованиях [6–8] получены некоторые предварительные данные о том, что алекситимия может также участвовать в патогенезе пароксизмального синдрома. Более того, была показана роль алекситимии в степени редукции припадков и способности удержания ремиссии на фоне терапии. При этом наличие алекситимии имеет для этих показателей негативное прогностическое значение, т.е. снижает вероятность стойкой длительной ремиссии.

Считается, что для алекситимии как преморбидной констелляции личностных черт существует возможное объяснение с точки зрения нейропсихологических механизмов [3–5, 9].

С другой стороны, алекситимия, вероятно, связана с нарушением регуляции иммунных функций — повышением уровня некоторых воспалительных цитокинов и снижением функции клеточного иммунитета [10, 11].

Эти данные, очевидно, могут помочь лучше понять патогенез эпилепсии с точки зрения взаимодействия между нейропсихиатрическими показателями и иммунитетом. Многие проблемы в этом контексте остаются без адекватных ответов. В частности, существует ли действительно какая-либо взаимосвязь между

припадками разных типов, с одной стороны, и иммунными показателями и алекситимией — с другой? И далее, если такие отношения действительно существуют, можно ли их использовать для прогнозирования течения болезни у пациентов с эпилепсией?

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

Исследование было проведено на выборке из 58 больных эпилепсией (26 мужчин и 32 женщины; средний возраст $34,7 \pm 6,8$ года; длительность заболевания $12,6 \pm 9,4$ года; средний возраст дебюта эпилепсии $16,8 \pm 7,2$ года). Височная эпилепсия диагностирована в 25 случаях, лобная эпилепсия — в 16, лобно-височная — в 17 случаях. Латеральность очага определялась строго визуальным ЭЭГ-методом, данные по иктальной семиотике не учитывались. Левосторонние очаги выявлены в 21 случае, правосторонние — в 18, двусторонние — в 19 случаях.

Данные о частоте каждого типа приступов и длительности ремиссии были получены из дневников обследованных пациентов. В статистический анализ были включены среднее количество приступов каждого типа в месяц за последние шесть месяцев либо длительность ремиссии (полный контроль над приступами) в месяцах в период, предшествующий госпитализации. Среди типов приступов выделены фокальные (парциальные) сенсорные и моторные, комплексные фокальные (КФП) и вторично-генерализованные. В новой классификации эпилептических приступов Международной противозепилептической лиги (ILAE) от 2017 г. данным типам припадков соответствуют моторные и немоторные фокальные без нарушения сознания, фокальные с нарушением сознания и фокальные с переходом в билатеральные тонико-клонические приступы [12].

Оценка степени тяжести приступов проводилась в соответствии с Национальной шкалой тяжести припадков [13].

Для оценки уровня алекситимии использовалась Торонтская шкала алекситимии (TAS-26) [3, 9, 14]. Эта шкала состоит из 26 пунктов, каждый из которых может быть оценен в баллах от 1 до 5. Общий балл алекситимии в TAS-26 может быть выражен от 26 до 130 баллов. Все пациенты, у которых общий балл TAS-26 превышал 75, считались имеющими алекситимию. Среднее значение по шкале TAS-26 в неалекситимической группе ($n = 44$) составило $62,8 \pm 6,4$ балла, а в алекситимической группе ($n = 14$) — $79,7 \pm 5,8$.

Все пациенты подписали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование одобрено Локальным этическим комитетом МНИИП — филиала НМИЦ ПН им. В.П. Сербского Минздрава России, протокол 3/2 от 16.03.2015 г.

Для анализа взаимосвязи между номинальными независимыми переменными (фиксированными факторами) и зависимыми количественными переменными использовали статистику MANOVA.

Таблица 1. Иммунологические показатели общей обследованной группы

Table 1. Mean and median values of studied immunological variables

Иммунологические показатели/ Immunological items	Среднее/Mean ± SD	Медиана/Median	Диапазон/Range of variable
T-лимфоциты (CD3 ⁺)	74,2 ± 6,5	74,4	55,4–86,9
T-хелперы (CD ⁺ CD4 ⁺)	46,6 ± 6,8	47,6	31,7–51,4
T-супрессоры (CD3 ⁺ CD8 ⁺)	25,9 ± 6,3	25,7	12,9–42,8
T-лимфоциты- натуральные киллеры (CD3 ⁺ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	6,3 ± 4,4	4,8	0,7–19,4
B-лимфоциты	12,4 ± 4,9	12,0	5,0–32,3
Натуральные киллеры (CD3 ⁻ CD16 ⁺ CD56 ⁺)	11,5 ± 5,5	11,1	3,4–32,3
Регуляторный индекс (отношение CD4/CD8)	2,0 ± 0,7	1,9	0,7–3,7

Таблица 2. Дисперсионный анализ: взаимосвязь иммунных показателей, алекситимии и частоты приступов, их тяжести и продолжительности ремиссии (значимость «p» и сила влияния «η²»)

Table 2. MANOVA Results: The Influence of immunological variables and alexithymia on frequency of seizures, their severity and remission length (significance “p” and strength of influence “η²”)

Показатели и их взаимодействия/ Variables and their interaction	Сенсорные припадки/ Sensory partial seizures	Комплексные парциальные припадки/ Complex partial seizures	Вторично-генерализованные припадки/ Secondary generalized seizures	Тяжесть припадков/ Severity of seizures	Длительность ремиссии/ Remission duration
Алекситимия + CD4/CD8	p = 0,698 η ² = 0,015	p = 0,013 η ² = 0,161	p = 0,084 η ² = 0,096	p = 0,316 η ² = 0,045	p = 0,862 η ² = 0,006
Алекситимия + CD8	p = 0,546 η ² = 0,008	p = 0,002 η ² = 0,173	p = 0,433 η ² = 0,012	p = 0,227 η ² = 0,028	p = 0,398 η ² = 0,014
Алекситимия + Правый височный фокус	p = 0,981 η ² = 0,000	p = 0,015 η ² = 0,122	p = 0,146 η ² = 0,046	p = 0,540 η ² = 0,008	p = 0,813 η ² = 0,001

MANOVA представляет собой вариант многомерного анализа, который широко используется для оценки влияния определенных номинальных переменных (фиксированных факторов) на дисперсию количественных зависимых переменных. Этот анализ, оценивающий дисперсию, позволяет провести единовременное сравнение для трех или более групп. Результат становится своего рода скрининговым тестом, который показывает, действительно ли по крайней мере одна группа значительно отличается от других [15, 16]. Кроме того, могут быть выявлены взаимосвязи между номинальными фиксированными факторами, а также их влияние на зависимые объекты. Выбор MANOVA был обусловлен тем фактом, что этот тест имеет много преимуществ по сравнению с широко используемыми t-критерием и z-критерием, хотя каждый из них предназначен для поиска возможных расхождений между сравниваемыми группами. Это преимущество основано на том факте, что MANOVA — гораздо более чувствительный метод, чем t-тест, и способен выявить наличие расхождений между группами в тех случаях, когда t-тест не может их обнаружить [15, 16].

В качестве независимых факторов были выбраны следующие показатели: формы эпилепсии, наличие алекситимии и латерализация очага. Кроме того, для целей MANOVA все иммунные количественные переменные были перекодированы в номинальные. Для

этого в переменных T-лимфоцитов (CD3⁺), T-хелперов (CD3⁺CD4⁺), T-киллеров (CD3⁺CD8⁺), B-лимфоцитов (CD3⁺CD19⁺), а также натуральных киллеров NK (CD3⁻CD16⁺CD56⁺) была определена медиана. Это позволило разделить пациентов на группы с низким (ниже медианы) и высоким (выше медианы) уровнем переменных. Здесь использовались стандартные символы для описания кластерной дифференцировки иммунных клеток: символ «+» означает наличие определенных рецепторов на поверхности клетки, а символ «-» — отсутствие рецепторов [17, 18]. Переменная соотношения CD4⁺/CD8⁺ была разделена на три категории в соответствии с конкретными рекомендациями для иммунодефицита: низкий (< 1,5), нормальный (1,5–2,5) и высокий (> 2,5) уровень иммунорегулирующих индексов [17, 18]. Средние и медианные значения изученных иммунных показателей приведены в табл. 1.

Параметры продолжительности ремиссии, частоты приступов и их тяжести рассматривались как зависимые переменные. В настоящем исследовании не производился специальный отбор определенных переменных для анализа. Гипотеза заключалась в том, что должна существовать определенная взаимосвязь между формой эпилепсии, латеральностью очага, алекситимией и иммунными переменными, с одной стороны, и частотой приступов либо их ремиссией — с другой. На заключительном этапе этого исследования был проведен

Таблица 3. Результаты MANOVA: средние значения частоты приступов, их выраженность и продолжительность ремиссии под влиянием различных сочетаний алекситимии и иммунологических факторов
Table 3. MANOVA results: The mean values of different seizures frequency, their severity and remission duration under influence of different combinations of alexithymia and immunological factors

Показатели и их взаимодействия/ Variables and their interaction	Сенсорные припадки/ Sensory partial seizures	Комплексные парциальные припадки (среднее \pm SD, n, p)/ Complex partial seizures (mean \pm SD, n and p-value)	Вторично-генерализованные припадки/ Secondary generalized seizures	Тяжесть припадков (NHS3)/ Severity of seizures (NHS3)	Длительность ремиссии (в мес.)*/ Remission duration (in months)
Алекситимия + CD4/CD8 низкий vs алекситимия + CD4/CD8 высокий	-	15,4 \pm 23,9 (n = 5) vs 83,0 \pm 9,9 (n = 2), p = 0,046	-	-	-
Алекситимия + CD4/CD8 высокий vs неалекситимия + CD4/CD8 высокий	-	83,0 \pm 9,9 (n = 2) vs 0,0 (0) (n = 6), p = 0,000	-	-	-
Алекситимия + CD8 низкий vs алекситимия + CD8 высокий	-	28,8 \pm 35,2 (n = 12) vs 0,4 \pm 1,1 (n = 13), p = 0,008	-	-	-
Алекситимия + CD8 низкий vs неалекситимия + CD8 низкий	-	28,8 \pm 35,2 (n = 12) vs 1,2 \pm 3,3 (n = 14), p = 0,001	-	-	-
Алекситимия + правый височный очаг vs неалекситимия + правый височный очаг	-	50,7 \pm 43,9 (n = 3) vs 6,2 \pm 12,8 (n = 17), p = 0,001	-	-	-
Алекситимия + правый височный очаг vs алекситимия + левый височный очаг	-	50,7 \pm 43,9 (n = 3) vs 10,6 \pm 17,7 (n = 10), p = 0,001	-	-	-

корреляционный анализ между переменными иммунитета и алекситимией. В исследовании использовались исключительно двусторонние *p*-критерии.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Основные полученные результаты приведены в табл. 2–4. В табл. 2 представлены результаты дисперсионного анализа, выявившего статистически значимые взаимосвязи между частотой комплексных фокальных приступов (КФП), наличием алекситимии и показателями иммунитета. В отношении частоты других типов приступов, длительности ремиссии и тяжести припадков таких зависимостей не обнаружено.

В табл. 3 представлены данные о влиянии иммунных показателей в сочетании с другими нейробиологическими переменными (латеральность очага и алекситимия) на частоту приступов, их тяжесть и продолжительность ремиссии. Как можно видеть, взаимодействие между алекситимией и соотношением CD4/CD8 привело к влиянию на частоту КФП, при этом высокая частота КФП наблюдалась у пациентов с алекситимией и высоким уровнем отношения CD4⁺/CD8⁺ по сравнению с низким уровнем индекса CD4⁺/CD8⁺ (83 \pm 9,9 против 15 \pm 33,9; *p* = 0,046). В соответствии с этими данными более высокая частота КФП была выявлена у алекситимичных пациентов с низким уровнем CD8-клеток.

Сравнение алекситимичных и неалекситимичных пациентов с точки зрения взаимодействия алекситимии с высоким индексом CD4/CD8 показало наличие высокой частоты КФП в группе алекситимии, тогда как у участников без алекситимии комплексные фокальные припадки отсутствовали вообще (83,0 \pm 9,9 против 0 \pm 0, *p* = 0,0001). Аналогичным образом сравнение участников с алекситимией и без алекситимии с точки зрения этого показателя с низким уровнем клеток CD8 обнаружило более высокую частоту КФП в группе алекситимии (28,8 \pm 35,2 против 1,2 \pm 3,3; *p* = 0,007). Другими словами, наличие алекситимии, по-видимому, определяет более высокую частоту КФП у пациентов с более высокими значениями соотношения CD4⁺/CD8⁺ и низким уровнем клеток CD8⁺, в то время как отсутствие алекситимии может предотвратить высокую частоту данного вида приступов.

Кроме того, алекситимия также взаимодействовала с правым височным фокусом и тем самым определяла высокую частоту комплексных фокальных приступов по сравнению с пациентами без алекситимии (50,7 \pm 43,9 против 6,2 \pm 12,8; *p* = 0,0015). Аналогичным образом сравнение алекситимичных участников с височными правыми и левыми височными очагами выявило более высокую частоту КФП строго в группе височной эпилепсии (50,7 \pm 43,9 против 10,6 \pm 17,7; *p* = 0,016).

Таким образом, алекситимия, по-видимому, коррелирует с более высокой частотой КФП в сочетании

Таблица 4. Корреляции между алекситимией и иммунными показателями у больных эпилепсией
Table 4. Correlations between alexithymia and immune variables in patients with epilepsy

Иммунные показатели/ Immune variable	Корреляции между алекситимией и иммунными показателями/Product moment correlations between alexithymia and immune variables	Уровень достоверности/ Significance
CD4 ⁺	$r = 0,266$	$p = 0,048$
CD8 ⁺	$r = -0,318$	$p = 0,017$
T-NK	$r = -0,340$	$p = 0,010$
CD4 ⁺ /CD8 ⁺	$r = 0,278$	$p = 0,038$

с более высокими значениями соотношения CD4⁺/CD8⁺ и строго при эпилепсии с определенной локализацией фокуса, и такие комбинации следует рассматривать как неблагоприятные с точки зрения частоты КФП.

На заключительном этапе исследования был проведен корреляционный анализ между показателем алекситимии и иммунными переменными. Результаты представлены в табл. 4. Как можно видеть, алекситимия имеет статистически значимые положительные корреляции с количеством Т-лимфоцитов CD4 и соотношением CD4⁺/CD8⁺. С другой стороны, выявлена обратная корреляция между алекситимией, количеством Т-лимфоцитов CD8⁺ и уровнем Т-лимфоцитов натуральных киллеров. Эти результаты показывают, что алекситимия связана с состоянием напряжения иммунитета, тогда как снижение иммунитета чаще наблюдается у больных эпилепсией без алекситимии.

ОБСУЖДЕНИЕ

Настоящее исследование представляется первым, в котором была сделана попытка связать показатели клеточного иммунитета с частотой различных типов приступов, их тяжестью, продолжительностью ремиссии и алекситимией у пациентов с фокальными формами эпилепсии. Основной акцент был сделан на поиск всех возможных взаимосвязей между алекситимией, эпилепсией и иммунными показателями, поскольку роль алекситимии в патогенезе эпилепсии еще не выяснена. Проблема взаимодействия алекситимии и иммунитета и ранее привлекала большое внимание [10, 11], чего нельзя сказать о взаимодействиях между алекситимией и эпилепсией, а также между эпилепсией и иммунными механизмами.

Основные результаты настоящего исследования показывают, что действительно существуют множественные взаимосвязи между иммунитетом, нейробиологическими параметрами и алекситимией. Под влиянием взаимодействия между иммунными параметрами и алекситимией в основном находятся КФП. Напротив, никакой связи между алекситимией и другими типами приступов, тяжестью приступов и продолжительностью

ремиссии не обнаружено. Следует отметить, что в настоящем исследовании выявлена связь алекситимии с соотношением CD4⁺/CD8⁺ и уровнем клеток CD8⁺, что сочеталось с высокой частотой КФП в случаях высокого уровня отношения CD4⁺/CD8⁺ и низкого значения CD8⁺. Это подразумевает неблагоприятное значение таких взаимодействий, поскольку высокая частота КФП обычно характеризует фармакорезистентную и трудноуловимую эпилепсию [8, 19]. В частности, значимость алекситимии при правом височном фокусе определяет высокую частоту комплексных парциальных приступов, т.е. неблагоприятный прогноз. Здесь необходимо подчеркнуть, что в одном из наших предыдущих исследований была выявлена неблагоприятная роль правого височного фокуса с точки зрения продолжительности ремиссии и частоты приступов [8]. Другими словами, в настоящем исследовании было подтверждено негативное влияние правостороннего фокуса на прогноз эпилепсии.

Сама алекситимия, по-видимому, должна рассматриваться как врожденная черта личности, связанная с определенными характеристиками иммунитета, хотя существуют противоречивые данные о показателях иммунитета у алекситимичных пациентов. Наши результаты противостоят данным, опубликованным O. Guilbaud и соавт. [10], которые сообщают о снижении соотношения CD4⁺/CD8⁺ у алекситимиков. Однако результаты R. Dewaraja и соавт. [11] свидетельствуют о снижении количества цитотоксических Т-лимфоцитов (CD8⁺) и NK-клеток (CD57-CD16⁺) у алекситимичных пациентов и полностью соответствуют полученным в настоящем исследовании результатам.

С другой стороны, в текущем исследовании были получены положительные корреляции между алекситимией и клетками CD4⁺, а также соотношением CD4⁺/CD8⁺, что предполагает усиление иммунных механизмов у алекситимичных пациентов с частыми КФП.

Главный же вопрос настоящего исследования касается причинно-следственной связи между приступами и иммунитетом. На основании полученных данных можно сделать предположение о том, что при фокальной эпилепсии и наличии алекситимии состояние иммунитета следует рассматривать как следствие частых КФП, а высокое соотношение CD4⁺/CD8⁺ является показателем высокой частоты КФП. С другой стороны, алекситимия считается строго врожденной и устойчивой конструкцией, которая практически не меняется в течение жизни. Это означает, что алекситимия вообще не зависит от эпилептических приступов. Очевидно, что в случаях эпилепсии, не связанных с алекситимией, следует ожидать наиболее благоприятного прогноза с точки зрения частоты КФП (низкая частота или даже отсутствие КФП). Другими словами, окончательный ответ на вопрос о причинно-следственных связях между алекситимией, приступами и иммунитетом остается неясным, хотя кажется более вероятным неблагоприятное значение алекситимии. Здесь необходимо подчеркнуть, что к настоящему времени предложено несколько

нейропсихологических моделей алекситимии. Наиболее полные данные по этой теме представлены в обзоре В. Vermond с соавт. (2006) [5]. Среди предложенных нейропсихологических механизмов патогенеза алекситимии модель редуцированных взаимосвязей между правым и левым полушариями [20–22] и модель снижения функционирования правого полушария [4, 5, 23, 25] можно считать отчасти устаревшими. Согласно первой модели, алекситимия является результатом снижения уровня взаимосвязей между правым и левым полушариями и, следовательно, нарушением нормального потока информации. Можно сказать, что феномен алекситимии представляет собой состояние «функциональной комиссуротомии» [20, 22]. Согласно второй модели, алекситимия связана с пониженной способностью распознавать выражения лица, отражающие основные эмоции, что связано с дисфункцией правого полушария [4–5, 23, 25]. Более поздние нейропсихологические модели основную роль отводят другим церебральным структурам в возникновении алекситимии. Они включают миндалевидное тело, переднюю поясную кору, префронтальную кору, мозжечок и некоторые другие структуры [5, 24–27]. Очевидно, что полученные в настоящем исследовании данные об иммунологических механизмах алекситимии должны быть включены в церебральные модели алекситимии при эпилепсии. В этом контексте можно сделать предварительные выводы о том, что имеют место так называемые врожденные иммунные механизмы алекситимии в виде увеличения количества клеток CD4⁺ и соотношения CD4⁺/CD8⁺, а также снижения количества CD8⁺ и T-NK-клеток, что в результате может затронуть любые церебральные регионы. Такое воздействие может привести к блокаде связи между двумя полушариями или к повреждению правого полушария, что, в свою очередь, может быть связано с высокой частотой КФП и неблагоприятным течением эпилепсии. Таким образом, получено возможное объяснение данных о негативном влиянии алекситимии на длительность ремиссии и степень эффективности противоэпилептической терапии [8, 19].

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Megiddo I, Colson A, Chisholm D, Dua T, Nandi A, Laxminarayan R. Health and economic benefits of public financing of epilepsy treatment in India: An agent-based simulation model. *Epilepsia*. 2016;57(3):464–474. doi: 10.1111/epi.13294
- Bach M, Bach D. Predictive value of alexithymia: a prospective study in somatizing patients. *Psychother. Psychosom*. 1995;64(1):43–48. doi: 10.1159/000288989
- Bagby RM, Taylor GJ, Ryan D. Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures. *Psychother. Psychosom*. 1986;45(4):207–215. doi: 10.1159/000287950
- Bermond B, Bleys JW, Stoffels EJ. Left hemispheric preference and alexithymia: A neuropsychological investigation. *Cogn. Emot*. 2005;19(1):151–160. doi: 10.1080/0269993044100019
- Bermond B, Vorst HC, Moormann PP. Cognitive neuropsychology of alexithymia: implications for personality typology. *Cogn. Neuropsychiatry*. 2006;11(3):332–360. doi:10.1080/13546800500368607
- Kalinin VV, Zemlyanaya AA, Krylov OE, Zheleznova EV. Handedness, alexithymia, and focus laterality as risk factors for psychiatric comorbidity in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2010;17(3):389–394. doi: 10.1016/j.yebeh.2009.12.028
- Kalinin VV, Zemlyanaya AA, Zheleznova EV, Krylov OY. Premorbid Personality Traits, Focus Lateralization and Handedness as Risk Factors for Co-Morbid Affective and Anxiety Disorders in Temporal Lobe Epilepsy. *Horizons in Neuroscience Research*. Eds. Andres Costa and Eugenio Villalba, Nova Publishers. 2012;(7):175–190.
- Kalinin VV, Zemlyanaya AA, Zheleznova EV, Sokolova LV. Neurobiological and clinical predictors of remission and antiepileptic treatment efficacy in partial epilepsies. *J. Epileptology*. 2013;(21):15–25. doi: 10.1515/joepi-2015-0002
- Bagby RM, Taylor GJ, Ryan D. Toronto Alexithymia Scale: relationship with personality and psychopathology measures. *Psychother. Psychosom*. 1986;45(4):207–215. doi: 10.1159/000287950
- Guilbaud O, Corcos M, Hjalmarsson L, Loas G, Jeammet P. Is there a psychoneuroimmunological pathway between alexithymia and immunity? Immune and physiological correlates of alexithymia. *Biomed & Pharmacother*. 2003;57(7):292–295. doi: 10.1016/s0753-3322(03)00085-4
- Dewaraja R, Tanigawa T, Araki S, Nakata A, Kawamura N, Ago Y, Sasaki Y. Decreased cytotoxic lymphocyte counts in alexithymia. *Psychother. Psychosom*. 1997;66(2):83–86. doi: 10.1159/000289113
- Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Perez ER, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):522–530. doi: 10.1111/epi.13670
- O'Donoghue MF, Duncan JS, Sander JW. The National Hospital Seizure Severity Scale: a further development of the Chalfont Seizure Severity Scale. *Epilepsia*. 1996;37(6):563–571. doi: 10.1111/j.1528-1157.1996.tb00610.x
- Taylor GJ, Bagby RM. Measurement of alexithymia. Recommendations for clinical practice and future research. *Psychiatr. Clin. North Am*. 1988;11(3):351–366.
- Feinstein AR Principles of medical statistics. New York: Chapman & Hall/CRC, 2002.
- Mathews DE, Farewell VT. Using and understanding medical statistics. Basel: Karger, 2007.

17. Daruna JH. Introduction to psychoneuroimmunology. New York: Elsevier Academic Press, 2004. doi: 10.1016/C2009-0-01965-5
18. Vedhara K, Irwin MR. editors. Human psychoneuroimmunology. Oxford: Oxford University Press, 2005.
19. Kalinin VV, Zemlyanaya AA., Zheleznova EV, Sokolova LV. Personality variables in prediction of control over seizures in patients with partial epilepsies. *Int. J. Neurorehabil.* 2014;2(1):137. doi:10.4172/2376-0281.1000137
20. Hoppe KD, Bogen J. Alexithymia in twelve commissurotomy patients. *Psychother. Psychosom.* 1977;28(1-4):148-155. doi: 10.1159/000287057
21. Buchanan DC, Waterhouse GJ, West SC Jr. A proposed neurophysiological basis of alexithymia. *Psychother. Psychosom.* 1980;34(4):248-255. doi: 10.1159/000287465
22. TenHouten WD, Hoppe KD, Bogen JE, Walter DO. Alexithymia: an experimental study of cerebral commissurotomy patients and normal control subjects. *Am. J. Psychiatry.* 1986;143(3):312-316. doi:10.1176/ajp.143.3.312
23. Parker JD, Taylor GJ, Bagby RM. Alexithymia and the recognition of facial expressions of emotion. *Psychother. Psychosom.* 1993;59(3-4):197-202. doi:10.1159/000288664
24. Uher T. Alexithymia and Immune Dysregulation: A Critical Review. *Act Nerv. Super.* 2010;52:40-44. doi: 10.1007/BF03379564
25. Lane RD, Sechrest L, Reidel R, Weldon V, Kaszniak A, Schwartz GE. Impaired verbal and nonverbal emotion recognition in alexithymia [published correction appears in *Psychosom. Med.* 1996;58(6):581]. *Psychosom. Med.* 1996;58(3):203-210. doi: 10.1097/00006842-199605000-00002
26. van der Velde J, van Tol M-J, Goerlich-Dobre KS, Gro-mann PM, Swart M, de Haan L, Wiersma D, Brugge-man R, Krabbendam L, Aleman A. Dissociable morphometric profiles of the affective and cognitive dimensions of alexithymia. *Cortex.* 2014;54:190-199. doi: 10.1016/j.cortex.2014.02.017
27. Goerlich-Dobre, KS, Votinov M, Habel U, Pripfi J, Lamm C. Neuroanatomical profiles of alexithymia. Dimensions and subtypes. *Hum. Brain Mapp.* 2015;36:3805-3818. doi: 10.1002/hbm.22879
28. Meza-Concha N, Arancibia M, Salas F, Behar R, Salas G, Silva H, Escobar R. Towards a neurobiological understanding of alexithymia. *Medwave.* 2017;17(4):e6960. doi: 10.5867/medwave.2017.04.6960

Сведения об авторах

Калинин Владимир Вениаминович, доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, Московский НИИ психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-9546-5852>

E-mail: doct.kalinin@mail.ru

Земляная Анна Александровна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отдел экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, Московский НИИ психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-6570-6977>

E-mail: a_zemlyanaya@mail.ru

Субботин Кирилл Юрьевич, психиатр, отдел нелекарственных методов лечения, Московский НИИ психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-8091-802x>

E-mail: onejrokatatonik1981@gmail.com

Сokolova Людмила Васильевна, кандидат медицинских наук, психиатр, отдел экзогенно-органических расстройств и эпилепсии, Московский НИИ психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-9776-7758>

E-mail: krilo_221160@mail.ru

Федоренко Екатерина Андреевна, младший научный сотрудник, отдел экзогенно-органических расстройств и эпилепсии Московский НИИ психиатрии — филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-2149-8971>

E-mail: fedorenko_psy@mail.ru

Information about the authors

Vladimir V. Kalinin, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department, Moscow Research Institute of Psychiatry — the Branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9546-5852>

E-mail: doct.kalinin@mail.ru

Anna A. Zemlyanaya, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Moscow Research Institute of Psychiatry — the Branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6570-6977>

E-mail: a_zemlyanaya@mail.ru

Kirill Y. Subbotin, Psychiatrist, Moscow Research Institute of Psychiatry — the Branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-8091-802x>

E-mail: onejrokatatonik1981@gmail.com

Liudmila V. Sokolova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Psychiatrist, Moscow Research Institute of Psychiatry — the Branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9776-7758>

E-mail: krilo_221160@mail.ru

Ekaterina A. Fedorenko, Researcher, Moscow Research Institute of Psychiatry — the Branch of V. Serbsky Federal Medical Research Centre of Psychiatry and Narcology under the Ministry of Health of the Russian Federation, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-2149-8971>

E-mail: fedorenko_psy@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Калинин Владимир Вениаминович/Vladimir V. Kalinin

E-mail: doct.kalinin@mail.ru

Дата поступления 08.12.2020
Received 08.12.2020

Дата рецензии 01.02.2021
Revised 01.02.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств

Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и наркологии им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация

ОРИГИНАЛЬНОЕ
ИССЛЕДОВАНИЕ

Резюме

Обоснование: клинический полиморфизм депрессивных расстройств в совокупности с имеющимися данными о различной реакции пациентов на терапию мотивируют современную нейронауку на поиск моделей, позволяющих объяснить подобную гетерогенность. **Цель исследования:** выделить нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств. **Пациенты и методы:** 189 больных с депрессией умеренной тяжести в рамках депрессивного эпизода ($n = 42$), рекуррентного депрессивного ($n = 102$) и биполярного аффективного расстройств ($n = 45$); 56 здоровых испытуемых. В работе использовались клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический и статистический методы исследования. **Результаты:** факторная структура отклонений от нормы мнимой когерентности позволила выделить шесть подтипов расстройства. Выделенные подтипы определялись профилями дисфункционального взаимодействия различных корковых зон в альфа-, бета- и гамма-диапазонах ЭЭГ. Первый подтип характеризовался снижением относительно нормы мнимой альфа-когерентности между правым теменным и левым центральным, правым теменным и левым передним височным, а также правым теменным и правым передним височным отведениями ЭЭГ (P4-C3, P4-F7, P4-F8) и объяснял часть депрессий нарушением продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. При 2-м подтипе повышение мнимой бета-2-когерентности между лобными отведениями левого и правого полушария, между левой лобной и правой центральной корой (F3-F4; F3-C4) и ее снижение между центральными корковыми зонами (C4-C3) было ассоциировано с клиникой атипичной депрессии. При 3-м подтипе повышение мнимой альфа-когерентности между лобными (F4-F3) и ее снижение между центральными отведениями левой и правой гемисферы (C4-C3) коррелировало с выраженностью депрессивных руминаций. Для 4-го подтипа оказалось характерным снижение мнимой альфа-когерентности между передней височной и лобной, а также передней височной и центральной корой правого полушария (F8-F4 и F8-C4), что объясняло часть депрессий при расстройстве личности по типу избегания. При 5-м подтипе снижение мнимой гамма-когерентности между лобной и теменной, а также центральной и затылочной корковыми зонами левой гемисферы (F3-P3 и C3-O1) было связано с внешне ориентированным утилитарным стилем мышления (алекситимией). Шестой подтип характеризовался снижением мнимой бета-1-когерентности между левой центральной и правой передней височной корой (C3-F8) наблюдался отчасти при депрессиях с фобическими и ипохондрическими нарушениями в рамках рекуррентного депрессивного расстройства. **Вывод:** подобная клинико-биологическая типология представляется перспективной в плане поиска специфических нейрофизиологических нарушений при разных вариантах депрессий и, соответственно, выхода на дифференцированные терапевтические рекомендации.

Ключевые слова: депрессия; ЭЭГ; подтип; биотип; когерентность.

Для цитирования: Лапин И.А., Рогачева Т.А., Митрофанов А.А. Нейрофизиологические подтипы депрессивных расстройств. *Психиатрия*. 2021;19(2):63–76. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-63-76>

Конфликт интересов отсутствует

Neurophysiological Subtypes of Depressive Disorders

Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A.

FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation

RESEARCH

Summary

Background: the clinical polymorphism of depressive disorders, together with the available data on the different responses of patients to treatment, motivate modern neuroscience to search for models that can explain such heterogeneity. **Objective:** to identify neurophysiological subtypes of depressive disorders. **Patients and methods:** 189 patients with moderate depression in the structure of a depressive episode ($n = 42$), recurrent depressive ($n = 102$) and bipolar affective disorders ($n = 45$); 56 healthy subjects. Clinical-psychopathological, psychometric, neurophysiological and statistical research methods were used in the work. **The results:** with the help of coherent EEG analysis, it is possible to identify at least 6 subtypes of the disorder, which characterize various branches of the pathogenesis of affective pathology, which go beyond the currently accepted nomenclature. The selected subtypes were determined by the profiles of dysfunctional interaction of various cortical zones in the alpha, beta and gamma ranges of the EEG. Subtype 1 was characterized by a decrease relative to the norm of imaginary alpha-coherence between the right

parietal and left central, right parietal and left anterior temporal, as well as the right parietal and right anterior temporal EEG leads (P4-C3, P4-F7, P4-F8) and explained part of depressions, in the pathogenesis of which the leading role was played by violations of the promotion of positive and suppression of negative affect. Subtype 2 — an increase in beta-2-imaginary-coherence between the frontal leads of the left and right hemispheres, between the left frontal and right central cortex (F3-F4; F3-C4) and its decrease between the central cortical zones (C4-C3), in clinical terms this subtype was characterized by a persistent hedonic response and was associated with the clinical picture of atypical depression. Subtype 3 — an increase in imaginary alpha-coherence between the frontal (F4-F3) and its decrease between the central leads of the left and right hemisphere (C4-C3), correlated with the severity of depressive rumination. Subtype 4 — a decrease in imaginary alpha-coherence between the anterior temporal and frontal, as well as the anterior temporal and central cortex of the right hemisphere (F8-F4 and F8-C4), explained part of the depressions that developed against the background of avoidance personality disorder. Subtype 5 — a decrease in imaginary gamma coherence between the frontal and parietal, as well as the central and occipital cortical zones of the left hemisphere (F3-P3 and C3-O1), was associated with an outwardly oriented utilitarian style of thinking (alexithymia). Subtype 6 — a decrease in imaginary beta-1 coherence between the left central and right anterior temporal cortex (C3-F8), explained part of the depression with phobic and hypochondriacal disorders in the structure of recurrent depressive disorder. Such a clinical and biological typology seems new and promising in terms of searching for specific neurophysiological disorders in different types of depression and, accordingly, reaching differentiated therapeutic recommendations.

Keywords: depression; EEG; subtype, biotype; coherence.

For citation: Lapin I.A., Rogacheva T.A., Mitrofanov A.A. Neurophysiological Subtypes of Depressive Disorders. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):63–76. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-63-76>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Клинический полиморфизм депрессивных расстройств в совокупности с имеющимися данными о разной реакции пациентов на лечение различными классами препаратов мотивируют современную нейронауку на поиск моделей, позволяющих объяснить подобную гетерогенность. По мнению R.J. Davidson и соавт. [1], современное развитие технологий обеспечивает новый и потенциально очень плодотворный подход к типологии аффективных расстройств, который опирается не на описательную феноменологию, а основан на более объективных — нейробиологических характеристиках заболевания. Уже предприняты попытки типологии депрессий, основанные на данных фМРТ [2, 3]. Однако последняя имеет низкое временное разрешение, в то время как депрессия может и должна рассматриваться как состояние, связанное с дезорганизацией локальных и глобальных колебательных состояний коры и может интерпретироваться в контексте динамических качеств реорганизованной широко представленной системы [4–7]. Описанное диктует необходимость типологии аффективных расстройств с помощью средств, позволяющих оценить пространственно-временные соотношения работы различных отделов корковых систем обработки информации. К подобным методам, в частности, относится когерентный анализ ЭЭГ. Причем информативнее использовать не комплексную функцию когерентности, а только ее «мнимую» часть [8], учитывающую синаптическую задержку и время, необходимое для передачи возбуждения по проводящим путям (так называемый «фазовый сдвиг»), исключив из расчетов мгновенное проведение, связанное с электропроводностью межклеточного вещества («объемную проводимость»).

Целью настоящей работы было выделение нейрофизиологических подтипов депрессивных расстройств.

Пациенты и методы: обследованы 189 больных (57 муж., 132 жен.; ср. возраст $28,6 \pm 11,3$ года; средний

балл по HDRS-17 = $17,8 \pm 5,3$; по HARS = $20,9 \pm 7,4$) с депрессиями средней и тяжелой степени тяжести в структуре:

- депрессивного эпизода ($n = 42$; средний балл по HDRS-17 = $17,43 \pm 4,95$; по HARS = $20,24 \pm 7,94$; F32.00, F32.01, F32.10, F32.11, F32.2 по МКБ-10);
- рекуррентного депрессивного расстройства ($n = 102$; HDRS-17 = $18,17 \pm 5,6$; HARS = $21,61 \pm 7,57$; F33.00, F33.01, F33.10, F33.11, F33.2 по МКБ-10);
- биполярного аффективного расстройства ($n = 45$; HDRS = $17,36 \pm 5,1$; HARS = $20,02 \pm 6,67$; F31.30, F31.31, F31.4 по МКБ-10).

Группу контроля составили сопоставимые по полу и возрасту 56 здоровых испытуемых без наследственной отягощенности по психической патологии.

Все обследованные дали письменное информированное согласие на участие в исследовании. Исследование соответствовало Хельсинкской декларации 1975 г., ее пересмотренному варианту 2000 г. и было одобрено Этическим комитетом ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России.

Критерии включения в исследование: наличие депрессивного расстройства умеренной степени тяжести в структуре депрессивного эпизода, рекуррентного депрессивного и биполярного аффективного расстройств, суммарный балл 14–22 баллов по HDRS-17, праворукость оцениваемая от +24 до +9 баллов по опроснику латеральных признаков M. Annett, отсутствие терапии психотропными препаратами.

Критерии невключения: возраст моложе 18 и старше 45 лет, пациенты с психотическими и психоорганическими нарушениями, острой либо декомпенсированной хронической соматической патологией, синдромом зависимости от ПАВ.

Методы исследования: клинико-психопатологический, психометрический, нейрофизиологический, статистический.

Клинико-психопатологическая оценка состояния дополнялась использованием краткого

Таблица 1. Факторный анализ отклонений от нормы ICoh у больных с депрессией**Table 1.** Factor analysis of deviations from the norm of imaginary part of coherency (ICoh) in patients with depression

Отклонения/ Deviations	Фактор-1/ Factor-1	Фактор-2/ Factor-2	Фактор-3/ Factor-3	Фактор-4/ Factor-4	Фактор-5/ Factor-5	Фактор-6/ Factor-6
α -ICoh(F3-F4)	0,035390	0,017011	0,831654	-0,041687	-0,163919	0,027266
α -ICoh(F4-F8)	0,269624	-0,110211	0,009423	0,707463	0,019740	0,026411
α -ICoh(C3-C4)	0,185349	-0,003099	0,833664	0,140296	0,005681	-0,053410
α -ICoh(C3-P4)	0,912713	0,046217	0,084806	0,187425	0,041764	0,016174
α -ICoh(C4-F8)	0,125542	0,048282	0,028176	0,858954	0,077704	-0,027768
α -ICoh(P4-F7)	0,924683	0,060452	0,053512	0,096964	0,048356	0,047822
α -ICoh(P4-F8)	0,828940	0,042987	0,022365	0,162798	-0,013259	-0,101544
β -1-ICoh(C3-F8)	-0,154387	0,050825	0,006255	0,226102	-0,066949	0,799651
β -2-ICoh(F3-F4)	0,038559	0,745046	-0,065359	0,094872	-0,168604	0,016688
β -2-ICoh(F3-C4)	0,029071	0,784910	0,195063	0,010699	-0,075274	0,079606
β -2-ICoh(C3-C4)	0,071167	0,822410	0,045935	0,030372	0,094693	-0,083002
γ -ICoh(F3-P3)	0,023505	0,152735	0,044306	-0,168897	-0,718054	0,057677
γ -ICoh(C3-O1)	0,033987	0,114786	-0,173359	-0,004039	-0,800150	0,048498
Expl. Var	2,592798	2,108935	1,907960	1,715941	1,715726	1,442432
Prp. Totl	0,144044	0,117163	0,105998	0,095330	0,095318	0,080135

Примечание: в таблице отражены только переменные с факторными нагрузками (> 0,7).

структурированного диагностического интервью (MINI 7.0.2), психометрических шкал депрессии (HDRS-17) и тревоги (HARS) Гамильтона. Выраженность атипичных депрессивных симптомов оценивалась также по опроснику симптомов депрессии (IDS-C); алекситимии — по русскоязычной версии Торонтской алекситимической шкалы (TAS-20-R). Личностные особенности больных определяли по MMPI в русскоязычной адаптации Л.Н. Собчик (СМИЛ 566). Характер суицидального мышления отмечали в разделе «интенсивность суицидальных идей» Колумбийской шкалы серьезности суицидальных намерений (C-SSRS).

Регистрацию ЭЭГ проводили в состоянии спокойного бодрствования в течении 5 мин с помощью аппаратно-программного комплекса «НЕЙРО-КМ» (производства ООО НМФ «Статокин», Россия). Запись ЭЭГ осуществляли монополярно, от 14 стандартных отведений системы «10–20»: от симметричных лобных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передних височных (F7, F8), средних височных (T3, T4) и задних височных (T5, T6) корковых зон (четные каналы соответствуют отведениям от корковых зон правого полушария, нечетные — левого). Референт — объединенные ушные клипсы.

Математический анализ ЭЭГ и последующую статистическую обработку полученных данных осуществляли при помощи системы «Brainsys». Для всех испытуемых по каждой паре из 14 отведений в стандартных частотных диапазонах (дельта (δ) — 0,5–4 Гц, тета (θ) — 4–8 Гц, альфа (α) — 8–13 Гц, бета-1 (β -1) — 13–20 Гц, бета-2 (β -2) — 20–30 Гц, гамма (γ) — 30–45 Гц) и полосы 0,5–45 Гц были рассчитаны показатели мнимой когерентности (ICoh). Последние были приведены к распределению Гаусса при помощи

z-преобразования Фишера. Из анализа исключались переменные, не удовлетворяющие критерию равенства дисперсий (порог $p < 0,01$). Далее путем процедуры пошагового включения предикторов проводили дискриминантный анализ. В результате был получен ряд наиболее информативных переменных для различения больных с депрессиями и нормы, в соответствии с которыми для каждого больного были рассчитаны отклонения квадрата ICoh от соответствующего усредненного показателя по группе здоровых испытуемых. Квадрат ICoh брался по причине того, что мнимая когерентность измеряется от -1 до 1 и значения, близкие к -1, по сути, отражают высокую функциональную связанность, с той лишь разницей, что сигнал из одной корковой зоны пришел в другую в противофазе. С результатами вычислений проводили факторный анализ (по методу главных компонент с применением вращения, максимизирующего дисперсию), в результате были выделены кластеры нейрофизиологических нарушений. Для выявления клинических соответствий полученных подтипов использовали U-критерий Манна-Уитни и корреляционный анализ Спирмена.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Наиболее информативными ЭЭГ-переменными для различения больных с депрессией и нормы (по результатам дискриминантного анализа) оказались снижение, относительно соответствующих нормативных данных, квадрата α -ICoh между отведениями (C3-P4), (P4-F7), (P4-F8), (C3-C4), (F4-F8), (C4-F8), β -1-ICoh(C3-F8), β -2-ICoh(C3-C4), γ -ICoh(F3-P3), (C3-O1); повышение квадрата α -ICoh(F3-F4) и β -2-ICoh(F3-F4), (F3-C4).

Таблица 2. Клинические соответствия подтипа-1
Table 2. Clinical correspondences subtype-1

Клинические показатели/Clinical data	α -ICoh(C3-P4)	α -ICoh(P4-F7)	α -ICoh(P4-F8)
HARS-2	$R = -0,20 — p < 0,05$	$R = -0,38 — p < 0,05$	$R = -0,49 — p < 0,05$
HARS-7	$R = -0,20 — p < 0,05$	$R = -0,19 — p < 0,05$	$R = -0,28 — p < 0,05$
Патология беременности/Pathology of pregnancy	NS	NS	$U = 1330 — p = 0,048$
Гиперопека/Hyper-care	$U = 385 — p = 0,04$	NS	NS
Безработица/Unemployment	NS	$U = 1533 — p = 0,03$	NS

Факторный анализ позволил выделить шесть кластеров нейрофизиологических нарушений (табл. 1).

Согласно факторной структуре дисфункциональных взаимодействий было выделено шесть подтипов депрессии (рис. 1).

Клинические соответствия выделенных нейрофизиологических подтипов депрессии

Переменные, вошедшие в подтип-1, были связаны с психоэмоциональным (по HARS — пункт 2) и мышечным (HARS-7) напряжением больного, неблагополучием во время внутриутробного развития, дисгармонией воспитания по типу гиперопеки, безработицей (табл. 2).

Подтип-2 был ассоциирован с клиникой атипичной депрессии (по DSM-5). Найдены положительные корреляции составляющих паттерна как с количеством, так и с выраженностью отдельных атипичных симптомов (по IDS-C); подтип-2 оказался связан с интенсивностью суицидального мышления (по C-SSRS), суицидальных намерений (по HDRS-3), ассоциативного ускорения, полиморфизмом клинической симптоматики, сравнительно более легкой тяжестью состояния (по HDRS и MMPI-F), наличием коморбидного депрессии пограничного расстройства личности. β -2-ICoh(C3-C4) отрицательно коррелировала с соматической тревогой (HDRS-11), т.е. чем больше снижение параметра, тем интенсивнее физиологические проявления тревоги (табл. 3).

Подтип-3 оказался связан с частью депрессивных состояний, клиника которых характеризовалась высокой интенсивностью депрессивных руминаций, тревоги (IDS-C), страхов (HARS-3), волевым обеднением Эго (MMPI-Sc2A) с относительно меньшей выраженностью интеллектуальных нарушений (HARS-5), душевной боли, симптомов «свинцового паралича» (IDS-C) и сравнительно небольшой продолжительностью заболевания (табл. 4).

Подтип-4 объяснял депрессию, развившуюся на фоне высокой личностной тревожности, у лиц с дисгармонией воспитания по типу гиперопеки. Для данного нейрофизиологического паттерна были характерны относительно короткие предыдущие эпизоды заболевания, сравнительно легкая субъективная тяжесть текущего депрессивного состояния (MMPI-D1), редкое включение в депрессивный симптомокомплекс симптомов раздражительности, слабая интенсивность вялости/недомогания (MMPI-Hy3) и более высокая критика к заболеванию (HDRS-17) (табл. 5).

Паттерн-5 был ассоциирован с частью депрессивных состояний с ипохондрическими переживаниями (HDRS-15), развивающихся преимущественно у работающих с высокой социальной ответственностью (MMPI-Re) мужчин, без психомоторного ускорения (MMPI-Ma2) и раздражительности (IDS-C), но с высоким уровнем

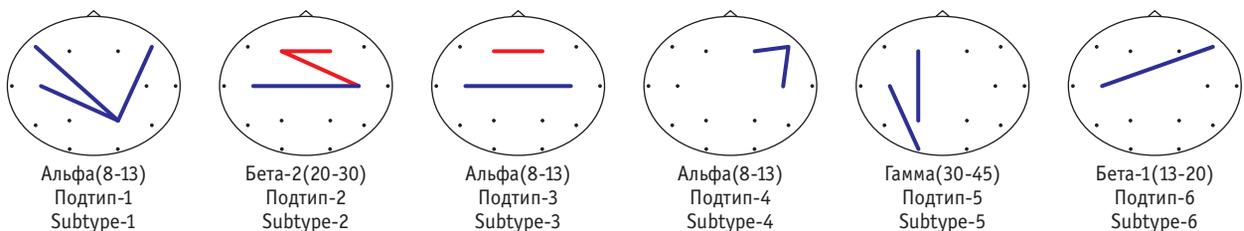


Рис. 1. Нейрофизиологические подтипы депрессии

Пояснения: на данном рисунке отражены выделенные согласно факторной структуре шесть подтипов депрессии, на отдельной для каждого подтипа карте отображены отклонения модуля мнимой когерентности от соответствующих нормативных данных. Основу для типологии составили наиболее информативные переменные для различения больных с депрессиями и нормы, полученные при дискриминантном анализе. Связи, выраженность которых у больных с депрессией относительно группы контроля больше, отмечены красным, меньше — синим цветом. Проведенное дополнительно межгрупповое сравнение по t-критерию (осуществлялось после приведения мнимой когерентности к нормальному распределению при помощи z-преобразования Фишера) показало, что выраженность различий между группами сравнения по визуализированным связям соответствует ($t > 2,1 — p < 0,05$)

Fig. 1. Neurophysiological subtypes of depression

Notes: this figure shows, identified according to the factor structure, six subtypes of depression, a separate map for each subtype shows the deviations of the modulus of imaginary coherence from the corresponding normative data. The basis for subtyping was formed by the most informative variables for distinguishing between patients with depression and norms obtained in discriminant analysis. Associations, the severity of which in patients with depression, relative to the control group, are more marked in red, less — in blue. An additional intergroup comparison by the t-test (carried out after bringing the imaginary coherence to a normal distribution using the Fisher z-transform) showed that the severity of differences between the comparison groups in terms of visualized connections corresponds to ($t > 2.1 — p < 0.05$)

Таблица 3. Клинические соответствия подтипа-2
Table 3. Clinical correspondences subtype-2

Клинические показатели/Clinical data	$\beta 2$ -ICoh(F3-F4)	$\beta 2$ -ICoh(F3-C4)	$\beta 2$ -ICoh(C3-C4)
C-SSRS	R = 0,25 — $p < 0,05$	NS	NS
HDRS-3	R = 0,18 — $p < 0,05$	NS	NS
Количество факультативных симптомов/Number of optional symptoms	R = 0,19 — $p < 0,05$	NS	NS
Количество атипичных черт/Number of atypical features	R = 0,23 — $p < 0,05$	NS	NS
Гиперсомния/Hypersomnia	R = 0,17 — $p < 0,05$	R = 0,18 — $p < 0,05$	NS
Реактивность настроения/Mood reactivity	R = 0,18 — $p < 0,05$		NS
Повышение аппетита/Increased appetite	R = 0,25 — $p < 0,05$	R = 0,18 — $p < 0,05$	NS
Увеличение веса/Weight gain	R = 0,18 — $p < 0,05$	NS	NS
«Свинцовый паралич»/Lead paralysis	R = 0,16 — $p < 0,05$	R = 0,20 — $p < 0,05$	NS
Чувствительность к отторжению/Rejection sensitivity	R = 0,21 — $p < 0,05$	R = 0,16 — $p < 0,05$	NS
Атипичная депрессия (DSM-5)/Atypical depression	U = 2101 — $p = 0,006$	U = 2141 — $p = 0,009$	NS
Пограничное расстройство личности/Borderline personality disorder	U = 1848 — $p = 0,048$		NS
HDRS	NS	R = -0,21 — $p < 0,05$	NS
MMPI-F	NS	R = -0,71 — $p < 0,01$	NS
Ассоциативное ускорение/Associative acceleration	NS	R = 0,18 — $p < 0,05$	NS
Отягощена наследственность по алкоголизму/Complicated heredity for alcoholism	NS	U = 1677 — $p = 0,046$	NS
Множественные конфликты с микроокружением/Multiple conflicts with the microenvironment	NS	U = 691 — $p = 0,035$	NS
HDRS-11	NS	NS	R = -0,19 — $p < 0,05$

Таблица 4. Клинические соответствия подтипа-3
Table 4. Clinical correspondences subtype-3

Клинические показатели/Clinical data	α -ICoh(F3-F4)	α -ICoh(C3-C4)
Тревога (IDS-C)/Anxiety	R = 0,17 — $p < 0,05$	NS
HARS-3	R = 0,21 — $p < 0,05$	NS
Депрессивные руминации/Rumination	R = 0,28 — $p < 0,05$	NS
MMPI-Sc2A	R = 0,707 — $p < 0,01$	NS
HARS-5	R = -0,26 — $p < 0,05$	NS
Продолжительность болезни/Duration of illness	R = -0,21 — $p < 0,05$	NS
Душевная боль/Heartache	NS	R = 0,17 — $p < 0,05$
«Свинцовый паралич» (IDS-C)/Lead paralysis	NS	R = 0,19 — $p < 0,05$

внешне ориентированного утилитарного стиля мышления (алекситимии) (TAS-20-R — BOM) (табл. 6).

Подтип-6 объяснял часть депрессий с клиникой снижения работоспособности и активности (HDRS-7), фобическими (HARS-3) и ипохондрическими (HDRS-15) нарушениями в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Паттерн имел дифференциально диагностическое значение, поскольку величина β -1-ICoh(C3-F8) была ниже у пациентов с рекуррентным депрессивным, чем у больных с биполярным аффективным расстройством (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

Таким образом, депрессия представляет собой группу различных по своим нейробиологическим

основам состояний. При помощи когерентного анализа ЭЭГ удастся выделить по меньшей мере шесть подтипов расстройства, гипотетически характеризующих различные ветви патогенеза аффективной патологии и (как будет показано далее) выходящих за рамки принятой сегодня номенклатуры. Выделенные подтипы определялись профилями дисфункционального взаимодействия различных корковых зон в альфа-, бета- и гамма-диапазонах, нарушения кортикальной интеграции в тета- и дельта-частотах оказались менее информативными и не вошли в модель. По современным представлениям, колебания альфа-диапазона, не имеющие фазовой синхронизации, играют функциональную роль «холостого хода» или торможения, в то время как высокая когерентность в альфа-полосе обнаруживается в корковых зонах при обеспечении процессов внимания, кратковременной и долговременной

Таблица 5. Клинические соответствия подтипа-4**Table 5.** Clinical correspondences subtype-4

Клинические показатели/Clinical data	α -ICoh(F4-F8)	α -ICoh(C4-F8)
Средняя продолжительность эпизодов/Average length of episodes	R = 0,19 — $p < 0,05$	NS
Количество факультативных нарушений/Number of optional violations	R = -0,17 — $p < 0,05$	NS
Гипоопека/Нуро-care	U = 420 — $p = 0,001$	NS
Расстройство личности по типу избегания/Avoidance personality disorder	U = 1668 — $p = 0,042$	NS
Наличие раздражительности/Having irritability	U = 1939 — $p = 0,049$	NS
MMPI-D1	NS	R = 0,707 — $p < 0,01$
MMPI-Нуз	NS	R = 0,71 — $p < 0,01$
HDRS-17	NS	R = -0,16 — $p < 0,05$

Таблица 6. Клинические соответствия подтипа-5**Table 6.** Clinical correspondences subtype-5

Клинические показатели/Clinical data	γ -ICoh(F3-P3)	γ -ICoh(C3-O1)
MMPI-Ma2	R = 0,707 — $p < 0,01$	NS
HDRS-15	R = -0,18 — $p < 0,05$	NS
MMPI-Re	R = -0,707 — $p < 0,01$	NS
TAS-20-R — BOM/Externally-oriented thinking	R = -0,44 — $p < 0,05$	R = -0,33 — $p < 0,05$
Ассоциативное ускорение (CARS-M)/Associative acceleration	NS	R = 0,20 — $p < 0,05$
Раздражительность (IDS-C)/Irritability	NS	R = 0,19 — $p < 0,05$
Наличие раздражительности/Having irritability	NS	U = 1767 — $p = 0,008$
MMPI-F	NS	R = 0,707 — $p < 0,01$
Мужской пол/Male gender	NS	U = 1805 — $p = 0,032$
Безработица/Unemployment	NS	U = 1340 — $p = 0,003$

Таблица 7. Клинические соответствия подтипа-6**Table 7.** Clinical correspondences subtype-6

Клинические показатели/Clinical data	β -1-ICoh(C3-F8)
HARS-3	R = -0,19 — $p < 0,05$
HDRS-15	R = -0,20 — $p < 0,05$
HDRS-7	R = -0,413 — $p < 0,05$
Рекуррентное депрессивное/биполярное аффективное расстройство/Recurrent depressive/bipolar affective disorder	U = 2286 — $p = 0,047$
Ассоциативное ускорение/Associative acceleration	U = 2240 — $p = 0,018$

памяти, а также во время сознательного восприятия и выполнении когнитивных задач [9]. Синхронизированные по фазе альфа-колебания могут участвовать в нисходящей модуляции, влияя на активность вовлеченных в обработку информации корковых зон и подкорковых образований [10]. Что касается бета-полосы, то, согласно гипотезе А.К. Engel и Р. Fries [11], она связана с поддержанием текущего устойчивого сенсомоторного и когнитивного состояния. По мнению авторов, бета-когерентность сильнее, если прогнозируется сохранение «статус-кво», если же в нейрональной системе предполагается изменение, то бета-когерентность снижается; патологическое усиление бета-когерентности может привести к аномально сильному торможению моторных и когнитивных функций. Противоположную динамику имеет когерентность в гамма-диапазоне, которая, наоборот,

усиливается, если ожидаются изменения, и снижается при стабильности системы [11].

В контексте данного исследования представляется интересным сопоставление полученных данных с профилями дисфункции, выявляемыми современными методами нейровизуализации (имеющими в противоположность электроэнцефалографии высокое пространственное, но низкое временное разрешение).

Так, электроэнцефалографические характеристики подтипа-1 согласуются с результатами многочисленных фМРТ-исследований, посвященных изучению регуляции аффекта у здоровых испытуемых, по которым добровольное усиление положительных эмоций вызывает регионально-специфическую активацию префронтальной коры (ПФК) левого полушария, в то время как попытка подавления отрицательных активировало двусторонние латеральные области ПФК и правую

теменную кору [12, 13]. Таким образом, подтип-1 может характеризовать часть депрессивных состояний, в патогенезе которых ведущую роль играют нарушения продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. Приверженцы оценочной теории эмоций указывают, что инактивация вышеуказанных областей может приводить к нарушению неосознанного переосмысления событий [12]. Переоценка, как способ регуляции аффекта, позволяет нам адаптивно справляться с неблагоприятными событиями, сводя к минимуму негативные и/или к максимуму позитивные аспекты ситуаций. По сравнению с другими типами стратегий регуляции эмоций переоценка считается более эффективной, потому что ее влияние начинается на ранней стадии генерации эмоций, до того, как эмоциональные реакции полностью разворачиваются [12]. Исследования нейронных коррелятов переоценки показали, что она может модулировать активность в миндалине, подкорковой структуре, играющей ведущую роль в обнаружении и оценке эмоциональной значимости стимулов [12]. Исследования с использованием независимого компонентного анализа, разделяющего фМРТ-сигнал на относительно независимые функциональные сети, позволяют соотнести подтип-1 с дисфункцией контура «когнитивного контроля», включающего дорсолатеральную ПФК, переднюю часть поясной извилины, дорсальную теменную кору и прецентральную извилину. Эти регионы вовлечены в поддержку когнитивных функций, таких как рабочая память и избирательное внимание [14]. Считается, что нейросеть «когнитивного контроля» обеспечивает когнитивную гибкость при обработке ситуативных задач, направленных на удовлетворение потребности [15]. Гипоактивация отдельных элементов данной сети — частая находка у пациентов с депрессией и социальным тревожным расстройством [16]. A. Drysdale и соавт. [2] в своей недавней попытке описать фМРТ-подтипы депрессивных расстройств указали на значимость дисфункции вышеперечисленных кортикальных областей в патогенезе депрессии и отметили корреляции с высокой ангедонией и психомоторной заторможенностью. Подтип-1 может иметь важное прогностическое и терапевтическое значение, поскольку гиподисфункция дорсолатеральной ПФК может быть устойчивой возраст-независимой чертой, регистрируемой как у подростков, так и у пожилых людей с депрессиями — как во время приступа, так и в ремиссии [16]. Существуют также исследования, позволяющие связать активность отдельных компонентов паттерна с эффективностью терапевтической интервенции. Так, по J. Posner и соавт. [17], терапевтический ответ на дулоксетин выражается в восстановлении функциональной активности правой теменной коры, а именно в нормализации взаимодействий данной области с задней поясной извилиной. G.S. Alexopoulos и соавт. [18] показали, что более низкая исходная связь в пределах нейросети когнитивного контроля коррелирует с худшими результатами медикаментозного лечения. Оказалось, что снижение функциональной

активности лобно-теменной сети связано с низкой частотой ремиссии на терапии эсциталопрамом с сохранением симптомов апатии, снижением работоспособности и активности. Авторы интерпретировали полученные находки снижением функциональной активности дорсолатеральной ПФК, неспособной действовать ингибирующим образом по отношению к лимбическим структурам во время регуляции аффекта. В то же время эта слабая связь оказалась предиктором эффективности транскраниальной магнитной стимуляции (ТМС) [19]. Возможно, ТМС имеет противоположный антидепрессантам профиль чувствительности, позволяющий использовать ее в терапии фармакорезистентных состояний.

Исходя из гипотезы А.К. Engel, P. Fries [11], выявленная при подтипе-2 у части больных с депрессиями бета-2-гиперсвязанность медиальных отделов ПФК отражает их гипореактивность, а гипосвязанность центральных — их гиперреактивность. По литературным данным, гиперреактивность инсулярных областей (проекция С3-С4) при депрессиях наблюдается при переживании грусти и отвращения [20]. L.M. Williams [3] и В.Т. Lee и соавт. [21] считают, что данные изменения могут указывать на предвзятость по отношению к конгруэнтным настроению стимулам и напрямую коррелируют с тяжестью депрессии. Как и все выделенные подтипы, данный паттерн имеет трансдиагностический характер. Накопленные данные позволяют говорить, что гипосвязь инсулярных областей наблюдается при депрессиях, социальном тревожном и паническом расстройствах и обратно связана с выраженностью нарушений [22].

Повышение бета-2-ICoh между правыми центральными и левыми лобными корковыми зонами, согласуется с результатами исследования I. Neuner и соавт. [23], по которым бета-2-активность в задней поясной извилине и прекунеусе положительно коррелировала с сигналом DMN (Default Mode Network — сеть режима по умолчанию) в левой ПФК. По современным представлениям патологическое включение различных регионов коры в систему покоя ведет к нарушениям настроения и когнитивного функционирования, наблюдаемым при депрессиях [24]. Гиперсвязь между островковой долей и передней медиальной ПФК (узлами контура DMN, проекция С4 и F3) положительно коррелирует с сонливостью и слабостью при депрессиях [22] и социальном тревожном расстройстве [25].

Наконец, повышение бета-2-ICoh между лобными отведениями правого и левого полушарий, отражающее гиперсвязанность, но гиподисфункцию данных отделов, согласуется с предыдущими нейровизуализационными исследованиями D.A. Seminowicz и соавт. [26] и С.Т. Li и соавт. [27], выделяющими дорсомедиально-гипоактивный тип депрессии, чувствительный к прицельной ТМС и характеризующийся сохраненным гедонистическим ответом. В свою очередь, исследование A. Drysdale и соавт. [2] показало, что снижение функциональной связанности в передних поясных

и орбитофронтальных областях (участвующих в обеспечении мотивации и оценки значимости стимула [28]) коррелирует с повышенной анергией и усталостью, что прекрасно согласуется с результатами данного исследования, позволившими соотнести регионально специфические изменения биотипа-2 с клиникой атипичной депрессии.

Гипофункция ПФК — черта фармакорезистентных (TCA, SNRI и SSRI) депрессий [29]. В свое время атипичная депрессия была выделена [30] как раз как состояние, не отвечающее на TCA (имипрамин). По W.B. Guo и соавт. [31], резистентные к антидепрессантам состояния отличаются от фармакочувствительных более ригидными взаимодействиями в пределах DMN, показано также, что в ходе успешного лечения у ряда больных связанность ПФК снижается [18, 32]. В то же время гиперсвязь в DMN является предиктором эффективности TMC [19], в том числе и при фармакорезистентных состояниях [31].

Подтип-3 согласуется с результатами исследований H. Laufs и соавт. [33], описавшими изменения фМРТ-сигнала у части депрессивных больных, состояние которых характеризовалось депрессивными руминациями и повышенной рефлексией с негативной окраской. Подобный фокус психической активности позволил авторам предположить нарушение связей внутри системы покоя и ее отношений с системами когнитивной и аффективной обработки информации. Действительно, последующие исследования Y.I. Sheline и соавт. [34] выявили у депрессивных больных усиление связей дорсомедиальной ПФК («дорзального узла») с другими структурами, которые принадлежат системам покоя, когнитивной и аффективной. Исследователи предположили, что подобные взаимодействия могут лежать в основе повышенной рефлексии, мешая переключению внимания на когнитивные задачи. Ряд исследователей [35] напрямую связали гиперконнективность медиальной лобной коры с выраженностью депрессивных руминаций. Исследование, выполненное D.I. Horn и соавт. [36], задокументировало нарушение глутаматергической нейротрансмиссии между прегенуальной частью цингулярной коры и передним островком, указав на гипофункцию островковых долей, что, видимо, может находить свое отражение и в межполушарных взаимодействиях указанных областей (связь C3-C4). Гипосвязь инсулярной коры обратно коррелирует с выраженностью депрессивных симптомов [22] и может обуславливать частоту депрессивных руминаций, поскольку передней части островка в настоящее время отводят ведущую роль в переключении мозга с модуса работы по умолчанию на активные процессы, обеспечивающие внимание к текущей задаче [37]. Важно, что корреляции данного паттерна с интенсивностью депрессивных руминаций были выявлены и в нашем исследовании.

Наряду с руминациями данный паттерн может быть связан с высоким уровнем ангедонии. Поскольку фронтальная гиперактивация часто развивается

компенсаторно в ответ на гипоактивацию стриатума [3] — структуры, отвечающей за обработку вознаграждения [38].

Антидепрессанты снижают активность [39] или связность [18, 32] ПФК. Так, результатом 10-недельного проспективного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования, выполненного J. Posner и соавт. [13], стала констатация факта ослабления двусторонних гиперконнективных изменений медиальной лобной коры с поясной извилиной у респондеров на дулоксетин. В то время как неотъемлемой чертой фармакорезистентных к TCA, SSRI или SNRI депрессий, по W.B. Guo [31], была ригидность гиперинтегративных изменений в указанных отделах. Более позднее исследование B. Li [40] уточнило, что после приема антидепрессанта нормализуется повышенная связанность в задней подсети DMN, в то время как в передней подсети аномальная связанность может сохраняться. По мнению авторов, постоянная гиперконнективность в передней подсети DMN может представлять собой биомаркер стертых депрессивных состояний и указывать на вероятность рецидива. Что касается TMC, то эти же гиперинтегративные изменения, наоборот, являются предиктором чувствительности [19].

Патогенетическую сущность подтипа-4 раскрывают работы H. Garavan [41] и S. Konishi и соавт. [42]. Оказалось, что у здоровых испытуемых фМРТ, связанная с событиями, выявляет стабильный фокус активации в задней части нижней лобной борозды правого полушария при подавлении двигательной реакции в тесте «go/no go» и прохождении Висконсинского теста сортировки карт (WCST), направленном на пересмотр сформированного набора представлений. Ряд других исследователей [43, 44] связали нейрональную активность в этом регионе с обновлением содержимого рабочей памяти. Таким образом, нейрональные взаимодействия в правой нижней лобной борозде вовлечены в обновление временно поддерживаемых внутренних состояний, таких как содержание рабочей памяти, когнитивный и моторный набор. Имеются также свидетельства, указывающие на заинтересованность данной области в регуляции настроения. Так, J. Lévesque и соавт. [45] исследовали способность к саморегуляции печали у здоровых женщин. Испытуемым показывали печальный фильм и либо разрешали переживать естественные эмоции, вызываемые фильмом, либо давали инструкцию подавлять их. При подавлении печали наблюдалась правосторонняя активность дорсомедиальной и орбитальной ПФК. По S.H. Kim и S. Namann [13], активность правой латеральной орбитофронтальной коры коррелирует с изменениями эмоциональной напряженности при добровольной регуляции эмоций. В свою очередь, R.J. Davidson и соавт. [1] связали активность фронтальных отделов правого полушария с мотивационной системой избегания. Суммируя все вышеизложенное, выявленный нейрофизиологический паттерн может отражать ослабление данной мотивационной составляющей, беспомощность перед

невзгодами с ригидностью сформированных когнитивных установок, слабостью подавления печали. Депрессивные лица с гипоактивацией правой дорсолатеральной и орбитальной ПФК могут быть неэффективными в реализации целенаправленного поведения и в подавлении более автоматических реакций, включая сохранение негативного аффекта и дисфункциональных установок. Что согласуется с нашими данными о связи данного паттерна с гипоопекой и патологией личности по типу избегания. Как уже указывалось, гипоактивация дорсолатеральной ПФК рядом авторов [16] рассматривается как статус на протяжении всей жизни индивида. Хотя в то же время показано, что ТМС может восстанавливать взаимосвязи между медиальной и дорсолатеральной ПФК [46], а успешное фармакотерапевтическое воздействие на депрессию с коморбидным паническим расстройством приводит к увеличению связанности правой верхней лобной и правой медиальной лобной коры [39]. Более низкая исходная связь в пределах медиальной и дорсолатеральной ПФК (F4-F8) коррелирует с худшими результатами лечения [18]. Как уже указывалось, дорсолатеральная ПФК действует ингибирующим образом по отношению к лимбическим структурам во время эмоциональной регуляции [12], поэтому повышение ее активности, видимо, имеет немаловажное значение в ответе на терапевтическую интервенцию.

Подтип-5 согласуется с предыдущими исследованиями K.N. Ochsner и соавт. [12] и S.H. Kim и S. Namann [13] и, видимо, объясняет часть депрессий, в патогенезе которых ведущее место занимает ослабление способности переживания положительных эмоций. Процитированные работы указывают на регионально специфическую активацию левого полушария при добровольном усилении положительных эмоций. Результаты данного исследования также согласуются с предполагаемой асимметрией полушарий в обеспечении эмоций, которая отводит ведущую роль левому полушарию при обработке позитивных, а правому — негативных эмоций [1]. Снижение активации левополушарных структур может отражать ослабление самореференциальной обработки, по S.H. Kim и S. Namann [13], мы усиливаем положительные эмоции, представляя сцены более лично значимыми. В то же время подтип-5 может отражать и ослабление подавления отрицательных эмоций, поскольку активность в островковой доле (С3) коррелирует с негативной регуляцией негативного эффекта [13]. Исследования с фМРТ-идентификацией сетевого взаимодействия [47] указывают на возможную дисфункцию нейросети «внимания» как часть патогенеза депрессии и тревоги. Контур «внимания» представлен узлами медиальной верхней ПФК, переднего островка, передней нижней теменной корой и предклинем [49], что полностью соответствует выделенному нами паттерну. Наряду с дисфункцией лобно-теменной сети, снижение γ -связанности затылочных и центральных корковых зон перекликается с работой W.B. Guo и соавт. [31] и позволяет заподозрить

нарушения взаимодействия в нейросети «визуального распознавания». Отклонения визуального распознавания (неустойчивость внимания, затруднения идентификации мимических проявлений эмоций) у пациентов с депрессиями и у здоровых лиц с наследственной отягощенностью по аффективной патологии описаны B.S. Peterson и M.M. Weissman [49] и согласуются с выявленными нами корреляциями подтипа-5 с высокой алекситимией. Снижение функциональной активности сети «визуального распознавания» — один из признаков фармакорезистентных депрессий [31]. Пациентов, продемонстрировавших ранний ответ на СИОЗС, характеризуют противоположные изменения с увеличением активности в язычной извилине [50]. В отличие от всех ранее описанных подтипов, больные с профилем-5 могут плохо реагировать как на терапию антидепрессантами, так и на ТМС. Последнее становится очевидным из исследования J. Downar и соавт. [51], показавших, что пациенты с депрессиями, не ответившие на ТМС, отличаются более низкой функциональной связанностью большинства кортикальных структур левого полушария, включая вентромедиальную и дорсомедиальную ПФК, нижнюю теменную и островковую кору.

Подтип-6 характеризовал часть больных с рекуррентной депрессией с фобическими и ипохондрическими нарушениями, отличая их от пациентов с биполярным аффективным расстройством. Полученные данные согласуются с фМРТ-исследованием T. Johnstone и соавт. [52], показавшими, что, в отличие от пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством, депрессия в рамках биполярного расстройства отличается более тесной связью широкого набора кортикальных областей как на уровне всего мозга, так и на уровне нейросетей в дорсолатеральной, вентролатеральной ПФК и передней части цингулярной извилины. У пациентов с рекуррентным депрессивным расстройством коннективность между этими областями снижена, по мнению авторов, отражая нарушенный контроль неокортекса над миндалиной и неспособность подавлять негативный аффект. A. Drysdale и соавт. [2], исследовавшие только больных с рекуррентным депрессивным расстройством, указали, что по крайней мере у части пациентов, по сравнению со здоровыми, регистрируется снижение подключений дорсолатеральной ПФК во фронто-амигдалярных сетях. Последние регулируют поведение и переоценку негативных эмоциональных стимулов, особенно если те связаны со страхом и тревогой [53]. Представляется важным, что корреляции подтипа-6 с фобическими и ипохондрическими нарушениями были выявлены и в данном исследовании. Известно, что фронто-амигдалярные взаимодействия могут восстанавливаться под влиянием фармакотерапии (сертралина) [29]. Снижение β -когерентности с левой островковой долей (С3), согласно A.K. Engel, P. Fries [11], отражает гиперреактивность данного региона, коррелирующую, по S.H. Kim и S. Namann [13], с подавлением отрицательных эмоций. Левосторонняя латерализация находки может

отражать заинтересованность амигдаларных структур, поскольку значительная асимметрия объемов миндалин ($S > D$) фиксировалась в нескольких исследованиях [54, 55], причем объем левой амигдалы коррелировал с тяжестью депрессии [55]. Считается, что миндалина играет ключевую роль в координации процессов возбуждения коры, оптимизации обработки сенсорной и перцептивной информации, особенно в том, что касается стимулов, связанных с непредвиденными обстоятельствами, потенциальной угрозой, биологически значимыми эмоциями [1]. Гипосоединение между инсулой и миндалиной при депрессиях задокументировали I.M. Veer и соавт. [56], по данным A. Manoliu и соавт. [47], оно коррелирует с общей тяжестью состояния, по W. Liao и соавт. [57] — с симптомами избегания при социальном тревожном расстройстве. Таким образом, подтип-6 потенциально отражает нарушенный контроль правой дорсолатеральной ПФК над миндалиной с ослаблением регуляции негативной аффективности. Данный паттерн может носить характер статуса на протяжении всей жизни индивида [16]. Более низкая исходная связь между дорсолатеральной ПФК и прецентральной извилиной коррелирует с более плохими результатами тимоаналептической терапии [18].

Ограничения работы определяются ее методологией и выборкой участников. Реальное число подтипов может быть больше, поскольку математическая сущность факторного анализа — выделение наиболее значимых кластеров переменных. Результаты корреляционного анализа показывают, что в модель не вошла часть депрессий в структуре биполярного аффективного расстройства с повышением β -1-ICoh(C3-F8), часть депрессий с клиникой раздражительности с повышением α -ICoh(F4-F8). Не исключено также, что для некоторых депрессивных состояний с более выраженной витализацией аффекта характерно более высокое значение α -ICoh(C3-C4). Для проведения дискриминантного анализа нами был выбран алгоритм пошагового включения предикторов, при иной методике и/или другом составе изучаемой когорты больных набор нейрофизиологических переменных и их факторная структура могли быть несколько иными.

Несмотря на признаваемые ограничения, насколько нам известно, это первая попытка типологии депрессий на основе когерентных характеристик ЭЭГ.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Факторная структура отклонений от нормы мнимой когерентности ЭЭГ позволила выделить шесть подтипов депрессии. Обоснованием этой типологии послужили наиболее информативные нейрофизиологические показатели для различения больных и здоровых, полученные при дискриминантном анализе. Первый подтип характеризовался снижением относительно нормы мнимой альфа-когерентности между правым теменным

и левым центральным, правым теменным и левым передним височным, а также правым теменным и правым передним височным отведениями ЭЭГ (P4-C3, P4-F7, P4-F8) и объяснял часть депрессий, в патогенезе которых ведущую роль играли нарушения продвижения позитивного и подавления негативного аффекта. Вторым отличался повышением мнимой бета-2-когерентности между лобными отведениями левого и правого полушария, между левой лобной и правой центральной корой (F3-F4; F3-C4) и ее снижением между центральными корковыми зонами (C4-C3). В клиническом плане данный подтип был ассоциирован с клиникой атипичной депрессии и сохранным гедонистическим ответом. Для третьего подтипа свойственно повышение мнимой альфа-когерентности между лобными (F4-F3) и ее снижение между центральными отведениями левой и правой гемисферы (C4-C3), что коррелировало с выраженностью депрессивных руминаций. Четвертый подтип со снижением мнимой альфа-когерентности между передней височной и лобной, а также передней височной и центральной корой правого полушария (F8-F4 и F8-C4) объяснял часть депрессий, развившихся на фоне расстройства личности по типу избегания. Пятый подтип со снижением мнимой гамма-когерентности между лобной и теменной, а также центральной и затылочной корковыми зонами левой гемисферы (F3-P3 и C3-O1) был связан с внешнеориентированным утилитарным стилем мышления (алекситимией). Шестой подтип со снижением мнимой бета-1-когерентности между левой центральной и правой передней височной корой (C3-F8) объяснял часть депрессий с фобическими и ипохондрическими нарушениями в структуре рекуррентного депрессивного расстройства. Подобная клинико-биологическая типология представляется новой и перспективной в плане поиска специфических нейрофизиологических нарушений при разных вариантах депрессий и, соответственно, выхода на дифференцированные терапевтические рекомендации.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Davidson RJ, Pizzagalli D, Nitschke JB, Putnam K. Depression: Perspectives from Affective Neuroscience. *Annu. Rev. Psychol.* 2002;53:545–574. doi: 10.1146/annurev.psych.53.100901.135148
2. Drysdale A, Grosenick L, Downar J, Dunlop K, Mansouri F, Meng Y, Fetcho RN, Zebley B, Oathes DJ, Etkin A, Schatzberg AF, Sudheimer K, Keller J, Mayberg HS, Gunning FM, Alexopoulos GS, Fox MD, Pascual-Leone A, Voss HU, Casey BJ, Dubin MJ, Liston C. Resting-state connectivity biomarkers define neurophysiological subtypes of depression. *Nat Med.* 2017;23:28–38. doi:10.1038/nm.4246
3. Williams LM. Defining biotypes for depression and anxiety based on large-scale circuit dysfunction: a theoretical review of the evidence and future directions for clinical translation. *Depress Anxiety.* 2017;34(1):9–24. doi: 10.1002/da.22556

4. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Rytsälä H, Suominen K, Isometsä E, Kähkönen S. Impaired functional connectivity at EEG alpha and theta frequency bands in major depression. *Hum. Brain Mapp.* 2007;28(3):247–261. doi: 10.1002/hbm.20275
5. Григорьева ЕА, Дьяконов АЛ, Певзнер АА. Звуковые гармоник. Перспективы использования для преодоления устойчивого патологического состояния. Ярославль: Аверс плюс, 2017.
Grigor'eva EA, D'jakonov AL, Pevzner AA. Zvukovye harmoniki. Perspektivy ispol'zovanija dlja preodolenija ustojchivogo patologicheskogo sostojanija. Jaroslavl': Avers pljus, 2017. (In Russ.).
6. Изнак АФ. Современные представления о нейрофизиологических основах депрессивных расстройств. В кн.: Депрессия и коморбидные расстройства. Под ред. А.Б. Смудевича. М.: ПАМН НЦПЗ. 1997:166–179.
Iznak AF. Sovremennye predstavlenija o nejrofiziologicheskikh osnovah depressivnyh rasstrojstv. In: *Depressija i komorbidnye rasstrojstva*. Pod red. A.B. Smulevicha. M.: RAMN NCPZ. 1997:166–179. (In Russ.).
7. Мельникова ТС, Никифоров АИ, Коптелов ЮМ, Пятницкий АН, Яковлева ОБ. Межполушарные корреляции электрической активности мозга при поздних депрессиях. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 1992;92(1):88–92.
Melnikova TS, Nikiforov AI, Koptelov YM, Pyatnitsky AN, Yakovleva OB. Interhemispheric correlations of brain electric-activity in late depressions. *Zhurnal nevropatologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova.* 1992;92(1):88–92. (In Russ.).
8. Nolte G, Bai O, Wheaton L, Mari Z, Vorbach S, Hallett M. Identifying true brain interaction from EEG data using the imaginary part of coherence. *Clinical Neurophysiology.* 2004;115:2292–2307. doi: 10.1016/j.clinph.2004.04.029
9. Palva S, Palva JM. New vistas for alpha-frequency band oscillations. *Trends Neurosci.* 2007;30(4):150–158. doi: 10.1016/j.tins.2007.02.001
10. Lamme VA. Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn. Sci.* 2006;10(11):494–501. doi: 10.1016/j.tics.2006.09.001
11. Engel AK, Fries P. Beta-band oscillations—signaling the status quo? *Curr. Opin. Neurobiol.* 2010;20(2):156–165. doi: 10.1016/j.conb.2010.02.015
12. Ochsner KN, Ray RD, Cooper J, Robertson ER, Chopra S, Gabrieli JDE, James JG. For better or for worse: Neural systems supporting the cognitive down- and up-regulation of negative emotion. *Neuroimage.* 2004;23:483–499. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.06.030
13. Kim SH, Hamann S. Neural correlates of positive and negative emotion regulation. *Journal of Cognitive Neuroscience.* 2007;19(5):776–798. doi: 10.1162/jocn.2007.19.5.776
14. Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean MY, Glahn DC, Carter CS. Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive function. *Cogn. Affect. Behav. Neurosci.* 2012;12(2):241–268. doi: 10.3758/s13415-011-0083-5
15. Roalf DR, Ruparel K, Gur RE, Bilker W, Gerraty R, Elliott MA, Gallagher RS, Almasy L, Pogue-Geile MF, Prasad K, Wood J, Nimgaonkar VL, Gur RC. Neuroimaging predictors of cognitive performance across a standardized neurocognitive battery. *Neuropsychology.* 2014;28(2):161–176. doi: 10.1037/neu0000011
16. Elliott R, Baker SC, Rogers RD, O'Leary DA, Paykel ES, Frith CD, Dolan RJ, Sahakian BJ. Prefrontal dysfunction in depressed patients performing a complex planning task: a study using positron emission tomography. *Psychol. Med.* 1997;27(4):931–942.
17. Posner J, Hellerstein DJ, Gat I, Mechling A, Klahr K, Wang Z, Peterson BS. Antidepressants normalize the default mode network in patients with dysthymia. *JAMA Psychiatry.* 2013;70(4):373–382. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2013.455
18. Alexopoulos GS, Hoptman MJ, Kanellopoulos D, Murphy CF, Lim KO, Gunning FM. Functional connectivity in the cognitive control network and the default mode network in late-life depression. *J. Affect. Disord.* 2012;139(1):56–65. doi: 10.1016/j.jad.2011.12.002
19. Shelton RC, Tomarken AJ. Can recovery from depression be achieved? *Psychiatr Serv.* 2001;52(11):1469–1478. doi: 10.1176/appi.ps.52.11.1469
20. Sprengelmeyer R, Steele JD, Mwangi B, Kumar P, Christmas D, Milders M, Matthews K. The insular cortex and the neuroanatomy of major depression. *J. Affect. Disord.* 2011;133(1–2):120–127. doi: 10.1016/j.jad.2011.04.004
21. Lee BT, Seong WC, Hyung SK, Lee BC, Choi IG, Lyoo IK, Ham BJ. The neural substrates of affective processing toward positive and negative affective pictures in patients with major depressive disorder. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2007;31(7):1487–1492. doi: 10.1016/j.pnpbp.2007.06.030
22. Mulders PC, van Eijndhoven PF, Schene AH, Beckmann CF, Tendolkar I. Resting-state functional connectivity in major depressive disorder: A review. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2015;56:330–344. doi: 10.1016/j.neubiorev.2015.07.014
23. Neuner I, Arrubla J, Werner CJ, Hitz K, Boers F, Kawohl W. The Default Mode Network and EEG Regional Spectral Power: A Simultaneous fMRI-EEG Study. *PLoS ONE.* 2014;9(2):e88214. doi: 10.1371/journal.pone.0088214
24. Rigucci S, Serafini G, Pompili M, Kotzalidis GD, Tarelli R. Anatomical and functional correlates in major depressive disorder: The contribution of neuroimaging studies. *The World Journal of Biological Psychiatry.* 2010;11(2):165–180. doi: 10.1080/15622970903131571
25. Peterson A, Thome J, Frewen P, Lanius RA. Resting-state neuroimaging studies: a new way of identifying differences and similarities among the anxiety

- disorders? *Can. J. Psychiatry.* 2014;59(6):294–300. doi: 10.1177/070674371405900602
26. Seminowicz DA, Mayberg HS, McIntosh AR, Goldapple K, Kennedy S, Segal Z, Rafi-Tari S. Limbic-frontal circuitry in major depression: A path modeling metanalysis. *Neuroimage.* 2004;22(1):409–418. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.01.015
 27. Li CT, Wang SJ, Hirvonen J, Hsieh JC, Bai YM, Hong CJ, Liou YJ, Su TP. Antidepressant mechanism of add-on repetitive transcranial magnetic stimulation in medication-resistant depression using cerebral glucose metabolism. *J. Affect. Disord.* 2010;127(1–3):219–229. doi: 10.1016/j.jad.2010.05.028
 28. Cardinal RN, Parkinson JA, Hall J, Everitt BJ. Emotion and motivation: the role of the amygdala, ventral striatum, and prefrontal cortex. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2002;26(3):321–352. doi: 10.1016/s0149-7634(02)00007-6
 29. Wu QZ, Li DM, Kuang WH, Zhang TJ, Lui S, Huang XQ, Gong QY. Abnormal regional spontaneous neural activity in treatment-refractory depression revealed by resting-state fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 2011;32(8):1290–1299. doi: 10.1002/hbm.21108
 30. West ED, Dally PJ. Effects of iproniazid in depressive syndromes. *Br. Med. J.* 1959;1(5136):1491–1494. doi: 10.1136/bmj.1.5136.1491
 31. Guo WB, Liu F, Xue ZM, Xu XJ, Wu RR, Ma CQ, Zhao JP. Alterations of the amplitude of low-frequency fluctuations in treatment-resistant and treatment-response depression: a resting-state fMRI study. *Prog. Neuro-psychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2012;37(1):153–160. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.01.011
 32. Lui S, Wu Q, Qiu L, Yang X, Kuang W, Chan RC, Gong Q. Resting-state functional connectivity in treatment-resistant depression. *Am. J. Psychiatry.* 2011;168(6):642–648. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10101419
 33. Laufs H, Krakow K, Sterzer P, Eger E, Beyerle A, Salek-Haddadi A, Kleinschmidt A. Electroencephalographic signatures of attentional and cognitive default modes in spontaneous brain activity fluctuations at rest. *PNAS.* 2003;100(10):11053–11058. doi: 10.1073/pnas.1831638100
 34. Sheline YI, Price JL, Yanb Z, Mintun MA. Resting-state functional MRI in depression unmasks increased connectivity between networks via the dorsal nexus. *PNAS.* 2010;107(10):11020–11025. doi: 10.1073/pnas.1000446107
 35. Hamilton JP, Farmer M, Fogelman P, Gotlib IH. Depressive Rumination, the Default-Mode Network, and the Dark Matter of Clinical Neuroscience. *Biol. Psychiatry.* 2015;78(4):224–230. doi: 10.1016/j.biopsych.2015.02.020
 36. Horn DI, Yu Ch, Steiner J, Buchmann J, Kaufmann J, Osoba AM, Eckert U, Zierhut KC, Schiltz K, He H, Biswal B, Bogerts B, Walter M. Glutamatergic and resting-state functional connectivity correlates of severity in major depression — the role of pregenual anterior cingulate cortex and anterior insula. *Frontiers in Systems Neuroscience.* 2010;4:33. doi: 10.3389/fnsys.2010.00033
 37. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, Reiss AL, Greicius MD. Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control. *The Journal of Neuroscience.* 2007;27(9):2349–2356. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5587-06.2007
 38. Hamilton JP, Etkin A, Furman DJ, Lemus MG, Johnson RF, Gotlib IH. Functional neuroimaging of major depressive disorder: a meta-analysis and new integration of base line activation and neural response data. *Am. J. Psychiatry.* 2012;169(7):693–703. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.11071105
 39. Lai CH, Wu YT. Frontal regional homogeneity increased and temporal regional homogeneity decreased after remission of first-episode drug-naïve major depressive disorder with panic disorder patients under duloxetine therapy for 6 weeks. *J. Affect. Disord.* 2012;136(3):453–458. doi: 10.1016/j.jad.2011.11.004
 40. Li B, Liu L, Friston KJ, Shen H, Wang L, Zeng LL, Hu D. A treatment-resistant default mode subnetwork in major depression. *Biol. Psychiatry.* 2013;74(1):48–54. doi: 10.1016/j.biopsych.2012.11.007
 41. Garavan H, Ross RH, Stein EA. Righthemispheric dominance of inhibitory control: an event-related functional MRI study. *Proc Natl. Acad. Sci. USA.* 1999;96(14):8301–8306. doi: 10.1073/pnas.96.14.8301
 42. Konishi S, Nakajima K, Uchida I, Kikyo H, Kameyama M, Miyashita Y. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain.* 1999;122:981–991. doi: 10.1093/brain/122.5.981
 43. Funahashi S, Kubota K. Working memory and prefrontal cortex. *Neurosci. Res.* 1994;21(1):1–11. doi: 10.1016/0168-0102(94)90063-9
 44. Goldman-Rakic PS. Circuitry of primate prefrontal cortex and regulation of behavior by representational memory. In: Mountcastle VB, Plum F, Geiger SR, editors. *Handbook of physiology*, Bethesda (MD): American Physiological Society. 1987;1(5):373–417. doi: 10.1002/cphy.cp010509
 45. Lévesque J, Eugène F, Joannette Y, Paquette V, Mensour B, Beaudoin G, Leroux JM, Bourgouin P, Beauregard M. Neural circuitry underlying voluntary suppression of sadness. *Biol. Psychiatry.* 2003;53(6):502–510. doi: 10.1016/S0002-3223(03)01817-6
 46. Liston C, Chen AC, Zebly BD, Drysdale AT, Gordon R, Leuchter B, Dubin MJ. Default Mode Network Mechanisms of Transcranial Magnetic Stimulation in Depression. *Biol. Psychiatry.* 2014;76(7):517–526. doi: 10.1016/j.biopsych.2014.01.023
 47. Manoliu A, Meng C, Brandl F, Doll A, Tahmasian M, Scherr M, Schwerthöffer D, Zimmer C, Förstl H, Bäuml J, Riedl V, Wohlschläger AM, Sorg C. Insular

- dysfunction within the salience network is associated with severity of symptoms and aberrant inter-network connectivity in major depressive disorder. *Frontiers in Human Neuroscience*. 2014;7:930. doi: 10.3389/fnhum.2013.00930
48. Gordon EM, Laumann TO, Adeyemo B, Huckins JF, Kelley WM, Petersen SE. Generation and Evaluation of a Cortical Area Parcellation from Resting-State Correlations. *Cereb. Cortex*. 2016;26(1):288–303. doi: 10.1093/cercor/bhu239
 49. Peterson BS, Weissman MM. A brain-based endophenotype for major depressive disorder. *Annu. Rev. Med.* 2011;62:461–474. doi: 10.1146/annurev-med-010510-095632
 50. Wang L, Kuang WH, Xu JJ, Lei D, Yang YC. Resting-state brain activation correlates with short-time antidepressant treatment outcome in drug-naive patients with major depressive disorder. *J. Int. Med. Res.* 2014;42(4):966–975. doi: 10.1177/0300060514533524
 51. Downar J, Geraci J, Salomons TV, Dunlop K, Wheeler S, McAndrews MP, Giacobbe P. Anhedonia and Reward-Circuit Connectivity Distinguish Nonresponders from Responders to Dorsomedial Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Major Depression. *Biol. Psychiatry*. 2014;76(3):176–185. doi: 10.1016/j.biopsych.2013.10.026
 52. Johnstone T, van Reekum CM, Urry HL, Kalin NH, Davidson RJ. Failure to regulate: counterproductive recruitment of top-down prefrontal-subcortical circuitry in major depression. *J. Neurosci*. 2007;27(33):8877–8884. doi: 10.1523/JNEUROSCI.2063-07.2007
 53. Wager TD, Davidson ML, Hughes BL, Lindquist MA, Ochsner KN. Prefrontal-subcortical pathways mediating successful emotion regulation. *Neuron*. 2008;59(6):1037–1050. doi: 10.1016/j.neuron.2008.09.006
 54. Mervaala E, Fohr J, Kononen M, Valkonen-Korhonen M, Vainio P, Partanen K, Partanen J, Tiihonen J, Viinamäki H, Karjalainen AK, Lehtonen J. Quantitative MRI of the hippocampus and amygdala in severe depression. *Psychol. Med.* 2000;30(1):117–125. doi: 10.1017/S0033291799001567
 55. Tebartz van Elst L, Woermann FG, Lemieux L, Trimble MR. Amygdala enlargement in dysthymia: a volumetric study of patients with temporal lobe epilepsy. *Biol. Psychiatry*. 1999;46(12):1614–1623. doi: 10.1016/S0006-3223(99)00212-7
 56. Veer IM, Beckmann CF, van Tol MJ, Ferrarini L, Milles J, Veltman DJ, Aleman A, van Buchem MA, van der Wee NJ, Rombouts SA. Whole brain resting-state analysis reveals decreased functional connectivity in major depression. *Front Syst. Neurosci.* 2010;4:41. doi: 10.3389/fnsys.2010.00041
 57. Liao W, Qiu C, Gentili C, Walter M, Pan Z, Ding J, Zhang W, Gong Q, Chen H. Altered effective connectivity network of the amygdala in social anxiety disorder: a resting-state fMRI study. *PLoS One*. 2010;5(12):e15238. doi: 10.1371/journal.pone.0015238

Сведения об авторах

Лапин Игорь Александрович, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, лаборатория патологии мозга, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, заведующий отделением инструментальной диагностики ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542>

E-mail: igor_lapin@mail.ru

Рогачева Татьяна Анатольевна, доктор медицинских наук, заведующая отделением экзогенно-органических расстройств и эпилепсии ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650>

E-mail: 32316@mail.ru

Митрофанов Андрей Алексеевич, научный сотрудник, лаборатория патологии мозга, ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.П. Сербского» Минздрава России, Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>

E-mail: Brainsys@yandex.ru

Information about the authors

Igor A. Lapin, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Laboratory of Brain Pathology, FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia; Head of the Department of Instrumental Diagnostics of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6023-8542>

E-mail: igor_lapin@mail.ru

Tatyana A. Rogacheva, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Head of the Department of Exogenous Organic Disorders and Epilepsy of the FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0003-3101-0650>

E-mail: 32316@mail.ru

Andrew A. Mitrofanov, Researcher of Laboratory of Brain Pathology, FSBI "National Medical Research Center for Psychiatry and Narcology" Ministry of Health of Russia, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8431-0107>

E-mail: Brainsys@yandex.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Лалин Игорь Александрович/Igor A. Lapin

E-mail: igor_lapin@mail.ru

Дата поступления 26.10.2020
Received 26.10.2020

Дата рецензии 15.01.2021
Revised 15.01.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Реорганизация службы психического здоровья детей и подростков: предпосылки и ожидания

Бebчук М.А.¹, Ляпина Е.С.¹, Гимранова Е.А.¹, Богдан И.В.², Гурылина М.В.², Чистякова Д.П.²

¹Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

²Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения г. Москвы, Москва, Российская Федерация

ДИСКУССИЯ

Резюме

Введение: существенную роль в профилактике психических заболеваний у взрослых играет детская психиатрическая служба, в том числе за счет своевременного выявления и начала лечения заболеваний. В этой связи важен выбор оптимальной модели оказания помощи детям и подросткам и соответствующее преобразование службы. Данную работу должно предварять изучение актуальных представлений о деятельности и перспективах развития службы у специалистов и законных представителей пациентов. **Цель исследования:** изучение ожиданий и опасений представителей пациентов, связанных с работой службы, актуальных потребностей специалистов и их готовности к преобразованиям службы в Москве. **Материал и методы:** сплошной опрос сотрудников лечебных подразделений центра им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ, детских участковых психиатров (657) и потребителей услуг (361) 7–10 октября 2019 г., метод — анкетирование (анкета в бумажном виде). **Результаты:** ни у специалистов, ни у населения нет общего представления о будущем развитии службы в Москве. Специалисты приоритетной чаще видят ту форму оказания помощи, с которой связаны. Растет запрос представителей пациентов на доступность помощи (в том числе территориальной), при этом за развитие амбулаторной помощи как приоритетной выступают всего 8%. 49% специалистов считают основным получателем помощи ребенка, 29% — семью, при этом 76% специалистов затруднились ответить на вопрос о наличии регламента взаимодействия с семьей. Основным запросом ребенка специалисты видят «стабилизацию состояния» (85%), в то время как сами дети такими категориями не мыслят. Мифы о службе у специалистов системы здравоохранения и населения в целом схожи, население высказывало страхи по поводу «постановки на учет». При этом лояльность сотрудников службы сопоставима со средним по Москве, в первую очередь за счет высокой оценки коллектива. **Выводы:** исследование выявило ряд актуальных проблем, которые необходимо учитывать при реорганизации службы.

Ключевые слова: детская психиатрия; реорганизация психиатрической службы; мнение; социологический опрос; специалисты; потребители.

Для цитирования: Бebчук М.А., Ляпина Е.С., Гимранова Е.А., Богдан И.В., Гурылина М.В., Чистякова Д.П. Реорганизация службы психического здоровья детей и подростков: предпосылки и ожидания. *Психиатрия*. 2021;19(2):77–86. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-77-86>

Конфликт интересов отсутствует

Background and Expectations for Reorganizing Mental Health Services for Children and Adolescents

Bebchuk M.A.¹, Lyapina E.S.¹, Gimranova E.A.¹, Bogdan I.V.², Gurylina M.V.², Chistyakova D.P.²

¹Scientific and Practical Center for Children Mental Health named after. G.E. Sukhareva of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

²Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department, Moscow, Russian Federation

DISCUSSION

Summary

Background: child psychiatry is essential for preventing adult mental diseases, due to the timely detection of a disease and the initiation of treatment. Thus, the choice of the optimal model of care and the corresponding transformation of the service are important. This work should be preceded by the study of current perceptions of the service and the prospects for its development among specialists and representatives of patients. **The purpose:** to study representatives' expectations and fears related to the service, as well as to investigate the current needs of the professionals and their readiness for the service reform in Moscow. **Material and methods:** 657 district child psychiatrists and employees of clinical departments of children mental hospital in Moscow, and 361 consumers of the service filled in paper questionnaires on October 7–10, 2019. **Results:** neither the specialists nor the consumers have a general idea for the service development in Moscow. The professionals are more likely to consider their own field of work as a priority for development. The patient representatives expressed a wish for expanding service availability (including its territorial basis), while only 8% advocate the development of outpatient care as a priority. 49% of the specialists see a child as a main recipient of care, and 29% consider a family as a main recipient. 76% of the specialists found it difficult to answer the question about the existence of rules for interaction with a family. The experts consider the main request of a child

as “condition stabilization” (85%), while the children themselves do not think in such categories. The myths about the service among the health workers and general population are similar, with the population expressing fears about being “registered” if they seek psychiatric help. At the same time, the loyalty of mental health specialists is comparable to the average in Moscow, primarily due to the high assessment of the staff. **Conclusion:** the study revealed a number of the related issues which are important to consider when reforming the service.

Keywords: child psychiatry; reorganization of psychiatric service; survey; opinion; sociology; specialists; users.

For citation: Bebchuk M.A., Lyapina E.S., Gimranova E.A., Bogdan I.V., Gurylina M.V., Chistyakova D.P. Background and Expectations for Reorganizing Mental Health Services for Children and Adolescents. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):77–86. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-77-86>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) относит особую роль охране психического здоровья населения. Это не случайно, так как экономическое бремя психических заболеваний в форме прямых расходов на лечебно-реабилитационные мероприятия, социальное страхование и социальное обеспечение больных и непрямых (косвенных) потерь в связи с преждевременной смертью, стойкой и временной нетрудоспособностью весьма существенно. В настоящее время в мире, по данным ВОЗ, насчитывается более 450 млн человек с различными психическими заболеваниями [1]. По данным региональных исследований, глобальное бремя психических расстройств в Австралии составляет около 5% ВВП страны, в Японии — 0,6%, в 28 европейских странах — 2,3% совокупного ВВП этих стран (40% обусловлены депрессией, а 15% — шизофренией и тревожными расстройствами), в США — 7,2%. По данным ВОЗ, депрессивные расстройства — ведущая причина инвалидности населения США в возрасте 15–44 лет. По данным Министерства здравоохранения России, 60% психически больных — лица трудоспособного возраста. При этом только каждый третий работает, а каждый четвертый — инвалид по психическому заболеванию [2]. По открытым данным ВОЗ, психические расстройства вошли в первую пятерку заболеваний, ведущих к потере трудоспособности (до 25%) [3]. В 2012 г. 65-я сессия Всемирной ассамблеи здравоохранения приняла резолюцию WHA 65.4 о глобально существующей проблеме роста психических расстройств в популяции и острой необходимости комплексных всеобъемлющих мер в решении данных вопросов на государственном уровне, а на следующей сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения был принят Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. [4].

Необходимость совершенствования служб психиатрической помощи в отношении специализированного медико-социального обеспечения взрослого населения подтверждена множеством обзоров, статей и очерков, а также опытом и результатами уже проведенных преобразований. В частности, исследователи указывают на несовершенство специализированной помощи, различия в теоретических объяснениях и интерпретациях различных моделей, считая, что необходимо улучшить некоторые методологические и концептуальные стратегии с альтернативной и более полной оценкой

фактов [5]. Отечественные исследователи (И.Я. Гурович, Я.А. Сторожакова, Б.Б. Фурсов) представили обзор различных форм и видов специализированной и общественно ориентированной помощи с социально-экономическими обоснованиями [6]. Публикации, отражающие мировой опыт реформирования службы, свидетельствуют о неоднозначной оценке экономической целесообразности применения программ общественно ориентированной помощи с учетом множества нюансов. В зависимости от них, наряду с оценками помощи в обществе как более эффективной, встречаются исследования, говорящие о незначительности различий или даже о более дорогой помощи для людей с тяжелыми заболеваниями в обществе по сравнению с госпитальной помощью. Для обеспечения экономической целесообразности необходимы учет нозологии и степени выраженности расстройств, форм и видов помощи, а также интеграция психиатрической помощи с общей медициной. Такой подход дестигматизирует лечение, делая его затратно эффективным [7].

Результаты выбора правильного подхода к развитию службы можно наблюдать на примере Москвы. С 2012 г. в Москве реализуется реформа психиатрической службы, в основе которой лежит формирование кластерно-модульной структуры территориального психиатрического объединения для взрослых больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения. Сейчас уже возможно оценить результаты данной модели и с точки зрения качества оказываемой помощи. В количественных показателях наблюдается снижение числа госпитализаций, длительности пребывания на койке и увеличения их оборота, возможно, за счет объема амбулаторной помощи и повышения числа участковых врачей-психиатров [8].

Официальная позиция ВОЗ содержит утверждение о том, что раннее и точное выявление психических заболеваний с последующим правильным их лечением, целью которого признается реабилитация пациентов и их возвращение к трудовой деятельности, может помочь снизить глобальное бремя для системы здравоохранения и социальной помощи, вызванную такими заболеваниями [9]. Однако представляется важным обратить внимание не только на работу с уже диагностированными случаями заболеваний среди взрослого населения, но и на своевременную диагностику еще несформированных психических расстройств и особенностей психического развития у детей и подростков. Это может способствовать более значимому

Таблица 1. Показатели заболеваемости психическими расстройствами детей и подростков и число детей-инвалидов в РФ и Москве в 2016–2018 гг. (абсолютные значения)

Table 1. Numerical indicators for children and adolescents with mental and behavioral disorders in 2016–2018 in Russia/Moscow

Показатели (абс.)/Indicators (abs.)	Годы/Years	2016	2017	2018
Заболеваемость детей + подростков психическими расстройствами и расстройствами поведения (РФ)/человек/ Morbidity among children & adolescents with mental and behavioral disorders in Russia (persons)		184 914 + 61 000 = 245 914	185 805 + 61 782 = 247 587	183 914 + 63 693 = 247 607
Заболеваемость детей + подростков психическими расстройствами и расстройствами поведения (Москва)/человек/ Morbidity among children & adolescents with mental and behavioral disorders in Moscow (persons)		7066 + 1898 = 8964	7425 + 2087 = 9512	7847 + 2265 = 10 112
Дети-инвалиды в РФ (человек)/Disabled children in Russia (persons)		143 746	150 673	158 090
Дети-инвалиды в Москве (человек)/Disabled children in Moscow (persons)		7031	7602	8268
Обращения детей + подростков за консультативно-лечебной помощью в РФ (тыс. человек)/Children & adolescents who seek consultative and medical care in Russia (thousand people)		109,5 + 15,6 = 125,1	111,6 + 16,7 = 128,3	111,3 + 18,4 = 129,7
Обратилось детей и подростков за консультативно-лечебной помощью, человек в Москве/Children & adolescents who seek consultative and medical care in Moscow (persons)		4546	5346	6841
Справка: общая численность детей + подростков на конец года в РФ (тыс. человек)/For reference: children & adolescents, total in Russia, end of the year (thousand people)		25 548 673 + 4 025 298	25 817 620 + 4 163 060	25 942 479 + 4 272 944
Справка: общая численность детей + подростков в Москве на конец года, (тыс. человек)/For reference: children & adolescents, total in Moscow, end of the year (thousands people)		1 731 336 + 293 728	1 782 217 + 298 033	1 824 381 + 297 863

снижению в последующем нагрузки как на общесоматическую сеть, так и на специализированные службы. Переживания в раннем возрасте являются доказанным и предупреждаемым фактором риска психических расстройств [4]. При этом, по данным Федеральной службы государственной статистики, заметен рост психического и психологического неблагополучия среди детей и подростков, в первую очередь в Москве, что стало основным фокусом настоящего исследования (табл. 1).

При изучении отдельных показателей обращает на себя внимание, что в 2016 г. первичная заболеваемость только расстройствами аутистического спектра выросла на 28,4% [10]. По данным формы 10 общее число психических расстройств и расстройств поведения детей и подростков в Москве увеличивается (с 23 740 в 2016 г. до 28 590 в 2019 г.). Также по данным форм 10 и 36 наблюдается рост численности детей и подростков, которые находились под диспансерным наблюдением и получали консультативно-диагностическую помощь.

Несмотря на стойкую динамику роста психических расстройств и расстройств поведения в популяции несовершеннолетних и, следовательно, необходимости в специализированной медицинской помощи, в литературе недостаточно отражены вопросы действительной потребности в развитии службы психического здоровья детей и подростков. По-прежнему малоизученными остаются темы, связанные с ожиданиями и готовностью к преобразованиям

специалистов, занятых в детской психиатрии, и получателей помощи, а также с выраженностью стигматизации детской психиатрической службы среди населения и медицинских работников. Без знания о потребностях получателей услуг и работников, которые непосредственно заняты профильной помощью детям с психическими расстройствами, невозможно построить службу, которая бы наилучшим образом отвечала запросам общества. Исходя из этого, **целью исследования** стало изучение связанных с работой службы ожиданий пациентов и их родителей, актуальных потребностей специалистов и их готовности к преобразованиям службы в контексте изучения предпосылок к реформированию детской психиатрической службы. Исследование было ограничено регионом Москвы.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» совместно с ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ» провели серию исследований, в которых приняли участие все сотрудники лечебных подразделений ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы» и все детские врачи-психиатры (участковые), находившиеся 7–10 октября 2019 г. на рабочем месте, а также все согласившиеся принять участие в опросе родители или законные представители детей и подростков, которые в указанные даты посещали консультативно-диагностическое

или стационарные отделения Центра им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ.

Все опрошенные подписывали информированное согласие на участие в исследовании. Исследование проведено с соблюдением положения Хельсинкской декларации 1964–2013 гг. Проведение исследования одобрено Локальным этическим комитетом ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ».

Таким образом в рамках исследования одновременно проведено два социологических опроса:

- 1) сплошной опрос специалистов детской психиатрической службы г. Москвы. — 657 сотрудников. Среди них врачи (18%), психологи (10%), медицинские сестры (27%), педагоги (13%), логопеды (4%), дефектологи (2%), иной персонал (инструкторы адаптивной физической культуры, инструкторы по труду, помощники воспитателей, администраторы, прочие) — 26%;
- 2) сплошной опрос родителей (законных представителей) пациентов ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» — 361 человек. Из них 74 указали, что ребенок получает амбулаторную помощь, и 255 сообщили, что ребенок получает помощь в стационаре. Остальные не уточнили данный параметр.

Метод опроса — социологическое анкетирование, самостоятельное заполнение опросника на бумажном носителе. Координаторами исследования выступили сотрудники ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ». Анкета разработана совместно сотрудниками ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» и сотрудниками отдела медико-социологических исследований ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ». Анкета для специалистов состояла из 30 вопросов, для родителей — из 18. Большинство вопросов были «перекрестными», т.е. специалисты и родители отвечали на один и тот же вопрос. В статье рассматриваются распределения ответов обеих групп респондентов на следующие предложенные авторами вопросы.

1. Как вы считаете, какое из звеньев детской психиатрической помощи должно быть приоритетом развития?
2. В каком направлении, на ваш взгляд, должна развиваться детская психиатрическая служба?
3. Какие потребности и ожидания ребенка должна удовлетворять психиатрическая служба?

Ряд дополнительных вопросов был задан родителям/законным представителям пациентов с целью выявления их запросов и опасений.

1. Если бы у вас была возможность повлиять на устройство службы психиатрической помощи детям и подросткам, какие изменения вы бы произвели в первую очередь?
2. Если объем необходимой помощи вашему ребенку принять за 100%, оцените долю в % в необходимых видах помощи по поводу психиатрического диагноза вашего ребенка.

3. Оцените, насколько вас беспокоит угроза «постановки на учет» при обращении к детскому врачу-психиатру?

Сопоставление мнений специалистов и получателей услуг проводилось на уровне выраженных тенденций в ответах. Также отдельные вопросы были заданы специалистам детской психиатрической службы для изучения их информированности, потребностей и представлений о развитии службы.

1. Кто, по вашему мнению, является основным получателем помощи детской психиатрической службы? Почему вы так считаете?
2. Кто из указанных специалистов, на ваш взгляд, должен в первую очередь взаимодействовать с членами семьи пациента?
3. Регламентирована ли, на ваш взгляд, сейчас работа с семьей? Если да, какими именно документами?
4. Перечислите основные компетенции (не более трех), которые вам хотелось бы приобрести в ближайшее время для более эффективной работы?
5. Сталкивались ли вы с предвзятым отношением со стороны коллег и пациентов (например, вследствие мифов о детской психиатрии)? Укажите, с какими именно?

Ответы для большинства вопросов предполагали выбор из предложенных позиций (от 3 до 11) или свой вариант ответа. Для выявления аргументации также задавались открытые вопросы для свободного ответа (например, «Почему...?», «Укажите...?»).

Лояльность сотрудников (eNPS) измерялась согласно методике Ф. Райхельда [11] путем выявления «промоутеров», «критиков» и «нейтралов» при анализе ответов на вопрос: «С какой вероятностью по шкале от 0 до 10 вы могли бы рекомендовать свое подразделение в качестве места работы друзьям/знакомым/коллегам с соответствующей квалификацией?». Итоговый индекс (eNPS) представлял собой разницу между процентом «промоутеров» и «критиков». Также дополнительно изучались факторы лояльности/нелояльности сотрудников: «Почему вы дали такую оценку?».

Значимость различий долей проверялась z-тестом, различия признавались значимыми при $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам опроса можно заключить, что у специалистов, занятых оказанием помощи детям с психическими расстройствами и расстройствами поведения, нет общего представления о будущем развитии службы психического здоровья детей и подростков Москвы. Почти половина опрошенных сотрудников (45%) считают, что ни одно из звеньев детской психиатрической помощи не должно быть приоритетным, ресурсы должны направляться равномерно. Еще 28% респондентов отдали предпочтение круглосуточному стационару, большая часть выбравших данный ответ

являлись работниками Центра им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы. Врачи-психиатры детские (участковые) значительно реже, чем специалисты центра, выбирали данный вариант ответа ($p < 0,05$) и значительно чаще выбирали вариант «оказание помощи в амбулаторных условиях» ($p < 0,05$).

Оценивая вектор развития специализированной помощи (в сторону централизации или децентрализации), специалисты разделились на две большие группы: 38% считают, что необходима централизация детской психиатрии (вся участковая детская психиатрическая служба должна быть передана Центру им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения г. Москвы), 44% склоняются к децентрализации (создание в каждом округе небольших детских психиатрических центров/модулей). При этом врачи-психиатры (участковые) чаще, чем заведующие отделениями и другие специалисты центра, высказывались за слияние с больницами психиатрического профиля для взрослых ($p < 0,05$), так как ПНД, в которых они работают в настоящее время, являются филиалами психиатрических стационаров для взрослых. Таким образом, приоритетной для сотрудников оказывается та форма оказания медицинской помощи (и она же становится выбираемым вектором развития), с которой они уже знакомы по месту основной работы.

Законные представители пациентов по названным выше вопросам также не демонстрировали единства мнений. Чуть более трети опрошенных (37%) высказались против приоритетов одного из звеньев в развитии детской психиатрической службы, они считают, что ресурсы должны распределяться равномерно. Еще 25% респондентов отметили в качестве приоритетного звена круглосуточные стационары, дневные стационары — 13% и только 8% — помощь в амбулаторных условиях, что свидетельствует о низком уровне доверия участковой службе сегодня. Важно отметить, что незначительная часть родителей сделали свой выбор в сторону частной психиатрии (по 2% — амбулаторная и стационарная помощь).

Имеется запрос законных представителей на территориальную и организационную доступность специализированной помощи. 58% опрошенных отметили, что сталкивались с проблемами доступности. 48% респондентов указали, что до врача-психиатра неудобно добираться, 41% законных представителей сообщили о больших очередях на амбулаторном приеме, 15% отметили недостаток специалистов, в частности психологов, логопедов и дефектологов. Около половины респондентов (49%) выступают за децентрализацию службы и создание в каждом округе небольших детских психиатрических центров/модулей. Ответы на данные вопросы содержательно противоречат данным о выборе законными представителями амбулаторного звена в качестве приоритетного (8%) и, возможно, свидетельствуют о слабом представлении респондентов, какие функции выполняет и должно выполнять амбулаторное звено службы.

Таким образом, исследование показывает, что обращение к сотрудникам и населению при определении приоритетов развития службы в будущем требует глубокого анализа их аргументации, простое «голосование» оказывается неэффективным. В связи с этим решающую роль в данных вопросах, вероятно, должно играть мнение экспертов.

Интересно отметить, что у специалистов нет однозначного мнения, кто является основным получателем помощи в детской психиатрии: 49% опрошенных считают, что ребенок, и 29% утверждают, что семья. Первые обосновывают свой выбор наличием потребности в помощи именно у ребенка (60%), необходимостью интеграции пациента в общество (29%), а также тем, что состояние ребенка отражается на семье (10%) и семья не готова участвовать в лечении (10%). Для второй категории ответов (о семье как получателе услуг детской специализированной помощи) характерно в первую очередь неразрывное восприятие ребенка и его семьи: ребенок существует в контексте семьи/социума, заболевание/лечение оказывает влияние на семью (44%), семья — важный элемент в оказании помощи (23%), семью нужно обучать принимать заболевание/воспитывать ребенка (13%), сама семья нуждается в помощи и поддержке (10%). Обращает на себя внимание значимая доля специалистов (22%), которые не смогли однозначно выбрать между предложенными вариантами и указали, что и семья, и ребенок — основные получатели помощи.

В контексте работы с семьей пациентов важно, что подавляющее число специалистов (76%) затруднились ответить на вопрос о наличии регламента взаимодействия с семьей. Только 15% респондентов отметили, что такая работа регламентирована, однако указать какой-либо конкретный документ смогли лишь 2% (13 человек), при этом перечисленные ими нормативные акты не имеют отношения к регламентации работы с семьей в медицинских организациях.

Другая проблемная область — представления специалистов о запросах и потребностях ребенка. Подавляющее большинство специалистов (87%) считают «стабилизацию состояния» основной потребностью ребенка. Однако сами дети не мыслят такими общими и профессиональными категориями, о чем говорят исследования [7] и данные ГБУЗ «НПЦ ПЗДП им. Г.Е. Сухаревой ДЗМ» [12]. Противоречие между потребностями ребенка и восприятием их специалистами, когда цели терапии приписываются ребенку, может приводить к затруднениям в реализации пациентоцентрированной модели здравоохранения. Данные установки разделяют и законные представители ребенка, 73% из них отметили, что основная потребность ребенка, на которую должна быть направлена работа детской психиатрической службы, — стабилизация его состояния. Вероятно, данные представления — результат взаимодействия со специалистами, которые транслируют собственные убеждения.

По мнению работников службы, в первую очередь с семьей пациента должен взаимодействовать врач-психиатр (69%), еще треть респондентов (30%) считают, что общение с родственниками пациента — одна из задач психолога. Несколько иная картина у законных представителей пациентов: 47% называли психолога, 39% — психиатра. Причинами, по которым члены семьи пациента предпочитают сотрудничество с психологом, а не с врачом-психиатром, являются более «понятная» манера общения, меньшая стигматизированность профессии психолога и отношение врачей-психиатров (8% специалистов считают, что члены семьи скорее мешают оказывать помощь ребенку, при этом в два раза чаще среднего по выборке ($p < 0,05$) данный вариант выбрали врачи-психиатры (участковые) — специалисты, которые в первую очередь взаимодействуют с родственниками пациента).

43% опрошенных специалистов указали, что нуждаются в повышении квалификации. Наиболее часто встречается (55%) запрос на получение новых знаний по своей специальности, а также в области психологии/психотерапии. При этом потребность в знаниях и навыках в области семейной психологии отметили 10% специалистов, несмотря на то что именно от эффективности контакта с родителями зависит качество оказания помощи ребенку. Половина опрошенных медицинских работников (51%) отмечают, что для более эффективной работы им необходим навык общения с трудными пациентами, он актуален для всех специалистов вне зависимости от занимаемой должности, но значительно реже упомянут в ответах врачей-психиатров ($p < 0,05$). На втором месте среди желательных дополнительных компетенций оказалось знание юридических основ медицинской помощи (42%), значительно чаще отмеченное врачами-психиатрами (участковыми) ($p < 0,05$).

По результатам исследования наблюдаются значимые различия в оценке законными представителями пациентов различного возраста необходимых видов детской психиатрической помощи ($p < 0,05$). Так, потребность в психологической поддержке ребенка, а также в консультации врача-психиатра чаще отмечают семьи пациентов старшего подросткового возраста (15–17 лет), чем возраста дошкольного детства (3–7 лет). Большая значимость данных видов помощи для них может быть связана с особенностями и трудностями подросткового возраста, влияние которых испытывают семьи пациентов. Законные представители ребенка возраста дошкольного детства (3–7 лет) значительно чаще, чем представители других возрастных групп, оценивают необходимость получения образовательных услуг, вероятно, ввиду их активного вхождения в образовательный процесс. Консультации иных врачей-специалистов чаще упоминают законные представители пациентов в возрасте раннего детства (1–3 года), чем старшего подросткового возраста, что может быть связано с необходимостью проведения комплексных обследований ребенка в данном возрасте

и сомнениями/опасениями/недоверием законных представителей в наличии диагноза психического расстройства. Также выявлено, что потребность в психологической поддержке семьи значимо чаще отмечают респонденты, оценивающие свой доход как очень низкий — «денег не хватает даже на еду» ($p < 0,05$), что может быть связано с высоким уровнем стресса у данной категории населения.

Большинство специалистов считают, что не сталкивались с предвзятым отношением со стороны коллег или пациентов. Из тех, кто ответил утвердительно, в три раза больше тех, кто сталкивался с таковым со стороны пациентов. В основном о мифах говорят врачи-психиатры, психологи, дефектологи ($p < 0,05$).

По мнению работников службы (42% оставших комментариев), основные опасения родителей пациентов связаны с лекарственными препаратами («делают всех вялыми», «лечение психотропными препаратами вредит пациентам», «лекарственная зависимость», «таблетки психотропные вредные», «подавляют развитие ребенка лекарствами», «прием нейролептиков ухудшает состояние ребенка» и т.п.). У 38% родителей имеет место страх стигматизации («крест», «клеймо», «метка больного на всю жизнь») и у 20% — социальных последствий «учета» (в частности, ущемления в правах). Мифы, которые, по ответам респондентов, встречаются у коллег, в целом те же, что и у пациентов, — неэффективность лечения, стигматизация и др.

Важный аспект, связанный с мифами о психиатрии, — оценка родителями уровня беспокойства по поводу угрозы «постановки на учет» при обращении законных представителей с ребенком к детскому врачу-психиатру. Средняя оценка беспокойства — 5,4 балла из 10. При этом данная оценка повышается для выявленных по другим открытым вопросам «некомпетентных» пациентов (тех, кто впервые посещает службу или только приступил к лечению) и составляет 6,6 балла, что свидетельствует в пользу широкого распространения мифов о психиатрии среди населения. Для «компетентных» пациентов такая оценка составляет 5,2 балла. Аналогичный рост беспокойства в отношении возможности «постановки на учет» наблюдается по мере взросления ребенка (4,5 балла — для детей 1–3 лет, 6,7 балла — для детей 12–15 лет). Вероятно, это связано с тревогой законных представителей ребенка за его будущее, вызванной как реальными возможными ограничениями (при получении прав, поступлении в учебные заведения и т.д.), так и стереотипами из советского времени о сильных социальных ограничениях, которые несет в себе «постановка на учет».

Таким образом, мифы в сознании специалистов системы здравоохранения и законных представителей пациентов в целом слабо отличаются, что говорит о необходимости комплексной работы по дестигматизации и демифологизации сферы детской психиатрии.

При этом уровень лояльности сотрудников детской психиатрической службы сопоставим со средним уровнем лояльности сотрудников медицинских организаций Москвы (eNPS = 6 и 9 соответственно). Значимо большую приверженность показали заведующие отделениями, значимо меньшую — «прочий» персонал центра ($p < 0,05$). Также выявлены различия в индексе лояльности среди представителей различных специальностей: значимо меньшую приверженность отметили педагоги (eNPS = -16) и медсестры (eNPS = -14) ($p < 0,05$). Последнее соотносится с данными проведенных ранее в г. Москве опросов (ГБУ «НИИОЗММ», 2017–2019 гг.) [13].

Лидирующее место среди положительных аспектов, оказывающих влияние на лояльность сотрудников, занимают отношения в коллективе (29%), что соотносится с данными по медицинским учреждениям различных форм помощи г. Москвы. Высокое значение данного критерия отмечают все специалисты вне зависимости от специальности и занимаемой должности ($p > 0,05$). Среди отрицательных аспектов примерно равное число упоминаний (около 10%) связаны со спецификой работы (включая трудности работы в психиатрии, необходимость работать с детьми в целом и при наличии у них сложных диагнозов в частности, а также взаимодействие с семьей больных детей) и вопросами оплаты труда, ее справедливости с точки зрения вложенных усилий.

Выводы

Учитывая динамичное развитие отечественного здравоохранения в целом и психиатрии в частности, а также возрастающую потребность в качественной психиатрической помощи, специализированная помощь детям и подросткам в области психического и психологического здоровья нуждается в дальнейшем совершенствовании. При преобразованиях важно понимать контекст реформирования службы, в том числе региональную специфику. Представленное исследование было проведено в Москве и характеризует в первую очередь столичное здравоохранение, однако можно полагать, что некоторые результаты исследования отражают общие тенденции и могут быть интересными для других субъектов РФ и иностранных коллег.

По итогам исследования целесообразно подчеркнуть следующие моменты.

1. Оценка мнения сотрудников и получателей услуг при реформировании службы должна проводиться с учетом зоны их компетенций. Так, единых представлений о стратегии развития службы психического здоровья детей и подростков нет ни среди специалистов, ни среди получателей специализированной помощи. Респонденты склонны выступать «адвокатами» той формы помощи, с которой они связаны, в большинстве случаев у них отсутствуют представления об общей логике функционирования службы.

Образ службы у респондентов зачастую противоречив (например, одновременное представление о важности территориальной доступности психиатрической помощи и неактуальности развития амбулаторного звена).

2. В рамках преобразования службы видна острая потребность в просветительских мероприятиях. Для полноценного вовлечения получателей услуг в реформирование службы необходимо повышение уровня их осведомленности. Выявленная широкая распространенность мифов, связанных с недоверием к лечению, представлениями о его неэффективности, негативных социальных последствиях, свидетельствует о необходимости комплексной работы. В вопросах дестигматизации собственно психических расстройств требуется четкая координация деятельности медицинских организаций государственной системы здравоохранения как на уровне региона, так и страны; детей, имеющих психиатрический диагноз; семьи пациента и службы детского психического здоровья в целом.

3. Недостаток знаний и подверженность заблуждениям были отмечены не только среди получателей услуг, но и среди специалистов. Сами специалисты указывают на выраженную потребность в повышении квалификации. Исследование показало, что, помимо отмечаемых ими запросов, существенные пробелы имеются в знаниях по вопросам взаимодействия с семьей и оценке реальных ожиданий пациентов.

4. Обращают на себя внимание данные, свидетельствующие об отсутствии единого представления специалистов об основных получателях помощи в психиатрии. Важной особенностью психологической и психиатрической помощи несовершеннолетним (как и любой педиатрической помощи) является связь с семьей или иным значимым окружением. Для ориентации на семью психически больного ребенка обновленной детской психиатрической службе необходимо осуществить комплекс мероприятий, затрагивающих как юридическую составляющую, так и подготовку кадров с формированием компетенций для работы с семьей и целостного решения проблем ребенка.

5. Выявленная потребность получателей помощи в территориальной и организационной доступности психиатрической помощи свидетельствует в пользу важности развития амбулаторного звена службы. Поликлиники являются наиболее территориально приближенными структурными образованиями для оказания многопрофильной медицинской помощи, в рамках которых дети с психическими расстройствами и расстройствами поведения могут и должны получить доступную специализированную помощь. Консультативно-диагностический модуль на территории поликлиники может обеспечить непрерывную, мультидисциплинарную (с включением медицинского психолога, логопеда, дефектолога), единую диагностическую, лечебную, реабилитационную и социально-психологическую помощь детям.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Здоровье-2020: основы европейской политики и стратегия для XXI века. Всемирная организация здравоохранения. Европейское региональное бюро. 2013 [Электронный ресурс]. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf (дата обращения: 12.05.2020).
Health 2020. A European policy framework and strategy for the 21st century. World Health Organization. Regional office for Europe. 2013. URL: https://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0017/215432/Health2020-Long-Rus.pdf (accessed: 12.05.2020). (In Russ.).
2. Шматова ЮЕ. Динамика статистических и социологических показателей состояния психического здоровья населения России. *Проблемы развития территорий*. 2019;3(101):76–96.
Shmatova YuE. Dinamika statisticheskikh i sotsiologicheskikh pokazateley sostoyaniya psikhicheskogo zdorov'ya naseleniya Rossii. *Problemy razvitiya territoriy*. 2019;3(101):76–96. (In Russ.).
3. Информационный бюллетень Всемирной организации здравоохранения. 2016;94(5):309–404 [Электронный ресурс]. URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/5/ru/> (дата обращения: 14.05.2020).
Bulletin of the World Health Organization. 2016; 94(5):309–404. URL: <https://www.who.int/bulletin/volumes/94/5/ru/> (accessed: 14.05.2020). (In Russ.).
4. Комплексный план действий в области психического здоровья на 2013–2020 гг. Шестидесятая сессия всемирной ассамблеи здравоохранения WHA66.8 Пункт 13.3 повестки дня 27 мая 2013 г. [Электронный ресурс]. URL: <https://psychiatr.ru/news/323> (дата обращения: 01.06.2020).
Kompleksnyy plan deystviy v oblasti psikhicheskogo zdorov'ya na 2013–2020 gg. Shest'desyat shestaya sessiya vsemirnoy assamblei zdravookhraneniya WHA66.8 Punkt 13.3 povestki dnya 27 maya 2013 g. URL: <https://psychiatr.ru/news/323> (accessed: 01.06.2020). (In Russ.).
5. Novella EJ. Theoretical accounts on deinstitutionalization and the reform of mental health services: a critical review. *Med. Health Care Philos.* 2008;11(3):303–314. doi: 10.1007/s11019-008-9123-5. PMID: 18270804
6. Гурович ИЯ, Сторожакова ЯА, Фурсов ББ. Международный опыт реформы психиатрической помощи и дальнейшее развитие психиатрической службы в России. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2012;22(1):5–19.
Gurovich IYa, Storozhakova YaA, Fursov BB. International experience of psychiatric reform and further development of the Russian psychiatric care. *Sotsial'naya i klinicheskaya psikhiatriya*. 2012;22(1):5–19. (In Russ.).
7. Improving Inpatient Psychiatric Treatment in an Era of Managed Care. *New Directions in Mental Health Services Series*, 73. Mechanic D. (Ed.). San Francisco: Jossey Bass, 1997.
8. Статистический сборник 2018 год. Министерство здравоохранения РФ. [Электронный ресурс]. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2018-god> (дата обращения: 01.06.2020).
Statisticheskii sbornik 2018 god. Ministerstvo zdravookhraneniya RF. URL: <https://minzdrav.gov.ru/ministry/61/22/stranitsa-979/statisticheskie-i-informatsionnye-materialy/statisticheskii-sbornik-2018-god> (accessed: 14.05.2020) (In Russ.).
9. Проект «Стратегии развития системы охраны психического здоровья в Российской Федерации до 2025 г.», Общественная палата РФ, II Конгресс «Психическое здоровье человека XXI века» (октябрь 2018, Москва), Пленум РОП (16 мая 2019, Москва). [Электронный ресурс]. URL: <https://psychiatr.ru/news/987> (дата обращения: 01.06.2020).
Proekt "Strategii razvitiya sistemy okhrany psikhicheskogo zdorov'ya v Rossiyskoy Federatsii do 2025 g.", Obshchestvennaya palata RF, II Kongress "Psikhicheskoe zdorov'e cheloveka XXI veka" (oktyabr' 2018, Moskva), Plenum ROP (16 maya 2019, Moskva). URL: <https://psychiatr.ru/news/987> (accessed: 01.06.2020). (In Russ.).
10. Казаковцев БА, Демчева НК, Сидорюк ОВ, Творогова НА, Пронина ЛА. Состояние психиатрических служб и распространенность психических расстройств в Российской Федерации в 2013–2015 годах. *Психическое здоровье*. 2016;7(122):3–22.
Kazakovtsev BA, Demcheva NK, Sidoryuk OV, Tvorogova NA, Pronina LA. Current State of Mental Health Services and the Prevalence of Mental Disorders in the Russian Federation in 2013–2015. *Psikhicheskoe zdorov'e*. 2016;14(7(122):3–22. (In Russ.).
11. Райхельд Ф, Марки Р. Искренняя лояльность. Ключ к завоеванию клиентов на всю жизнь. М.: Манн, Иванов и Фербер, 2013:342.
Reichheld F, Markey R. Iskrennyaya loyal'nost'. Klyuch k zavoevaniyu klientov na vsyu zhizn'. M.: Mann, Ivanov i Ferber, 2013:342. (In Russ.).
12. Бебчук М.А. Качество услуг при оказании помощи пациентам в детской психиатрии. Сборник материалов Всероссийской конференции по детской психиатрии и наркологии. «Психическое здоровье детей страны — будущее здоровье нации». Под ред. д.м.н., проф. Е.В. Макушкина. Ярославль, 2016:60–62.
Bebchuk M.A. Kachestvo uslug pri okazanii pomoshchi patsientam v detskoj psikhiatrii. Sbornik materialov

Vserossiyskoy konferentsii po detskoj psixiatrii i narkologii. "Psikhicheskoe zdorov'e detey strany — budushchee zdorov'e natsii". Pod red. d.m.n., prof. E.V. Makushkina. Yaroslavl', 2016:60–62. (In Russ.).

13. Богдан ИВ, Гурылина МВ, Чистякова ДП Факторы приверженности медицинских сотрудников

к работе в организации. Москва: ГБУ «НИИОЗММ ДЗМ», 2019:12.

Bogdan IV, Gurylina MV, Chistyakova DP. Faktory priverzhennosti meditsinskikh sotrudnikov k rabote v organizatsii. Moskva: GBU "NIIOZMM DZM", 2019:12.

Сведения об авторах

Бибчук Марина Александровна, кандидат медицинских наук, директор, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7976-0800>

E-mail: bebtschuk@gmail.com

Ляпина Елена Сергеевна, кандидат медицинских наук, заведующая организационно-методическим и консультативным отделом по детской психиатрии, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-9722-7815>

E-mail: fima-lap@rambler.ru

Гимранова Елена Александровна, медицинский психолог, ГБУЗ «Научно-практический центр психического здоровья детей и подростков им. Г.Е. Сухаревой Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-6787-6168>

E-mail: gimranova.npc@gmail.com

Богдан Игнат Викторович, кандидат политических наук, начальник отдела медико-социологических исследований, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-7002-1646>

E-mail: bogdaniv@zdrav.mos.ru

Гурылина Мария Владимировна, старший аналитик, отдел медико-социологических исследований, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-7880-2810>

E-mail: gurylinamv@zdrav.mos.ru

Чистякова Дарья Павловна, аналитик, отдел медико-социологических исследований, ГБУ «Научно-исследовательский институт организации здравоохранения и медицинского менеджмента Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-8729-9898>

E-mail: chistyakovadp@zdrav.mos.ru

Information about the authors

Marina A. Bebchuk, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Director, the State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva of the Moscow City Health Department", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7976-0800>

E-mail: bebchukma@suhareva-center.mos.ru

Elena S. Lyapina, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Head of the OMKO for Child Psychiatry, State Budgetary Healthcare Institution "Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva of the Moscow City Health Department", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-9722-7815>

E-mail: lyapinaes@suhareva-center.mos.ru

Elena A. Gimranova, Medical Psychologist of the State Budgetary Institution "Scientific and Practical Center for Mental Health of Children and Adolescents named after G.E. Sukhareva of the Moscow City Health Department", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-6787-6168>

E-mail: gimranovaea@suhareva-center.mos.ru

Ignat V. Bogdan, PhD, Cand. of Sci. (Politic), Head of the Medical and Social Research Division, State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department". Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-7002-1646>

E-mail: bogdaniv@zdrav.mos.ru

Mariya V. Gurylina, Chief Analyst, State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-7880-2810>

E-mail: gurylinamv@zdrav.mos.ru

Darya P. Chistyakova, Analyst of State Budgetary Institution "Research Institute for Healthcare Organization and Medical Management of Moscow Healthcare Department", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-8729-9898>

E-mail: chistyakovadp@zdrav.mos.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Бebчук Марина Александровна/Marina A. Bebchuk

E-mail: bebchukma@suhareva-center.mos.ru

Дата поступления 16.12.2020
Received 16.12.2020

Дата рецензии 04.03.2021
Revised 04.03.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1

Гаврилова С.И., Сафарова Т.П.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Обоснование: болезнь Альцгеймера (БА) является наиболее распространенным нейрокогнитивным расстройством и глобальной проблемой здравоохранения. Общая заболеваемость БА резко возрастает, через два десятилетия удвоится и достигнет 100 млн случаев во всем мире. Поэтому разработка модифицирующей болезнь терапии, способной задержать или даже предотвратить начало и прогрессирование БА, стала мировым приоритетом. **Цель:** представить обзор отечественных и зарубежных современных исследований, освещающих вопросы патогенеза БА и модифицирующей болезнь терапии. **Материал и методы:** по ключевым словам «болезнь Альцгеймера, поздний возраст, легкие когнитивные нарушения, депрессия, терапия, церебролизин, эффективность» проводился поиск научных статей в базах данных MEDLINE, PUBMED за период 1980–2020 гг. **Результаты и выводы:** поскольку патофизиология БА многофакторна, неудивительно, что все попытки изменить течение заболевания с помощью препаратов, направленных на единую терапевтическую цель, оказались безуспешными. Таким образом, комбинированная мультимодальная терапия с использованием нескольких препаратов с единым механизмом действия или многоцелевых препаратов представляется наиболее перспективной стратегией как для эффективной терапии БА, так и для ее профилактики. Церебролизин, действуя как мультимодальный пептидергический препарат с доказанным нейротрофическим действием, оказывает не только немедленное терапевтическое воздействие на БА, что может отражать его потенциальную пользу для модификации течения заболевания. Многочисленные клинические испытания показали, что церебролизин безопасен и эффективен при лечении БА, а также может усиливать и продлевать эффективность холинергических препаратов, особенно у пациентов с БА средней степени тяжести. В настоящем обзоре мы обобщаем достижения в изучении терапевтической значимости препарата и его влияния на патогенез течения БА, уделяя особое внимание механизмам нейротрофического действия. В обзоре представлены результаты как доклинических, так и клинических исследований церебролизина при лечении БА и додементных когнитивных расстройств, а также поздних депрессий.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера; поздний возраст; амнестический тип синдрома мягкого когнитивного снижения; депрессия; терапия; церебролизин.

Для цитирования: Гаврилова С.И., Сафарова Т.П. Нейротрофины и нейротрофическая терапия (на модели церебролизина) в лечении пожилых больных с когнитивными расстройствами и депрессией. Часть 1. *Психиатрия*. 2021;19(2):87–103. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103>

Конфликт интересов отсутствует

Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1

Gavrilova S.I., Safarova T.P.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation

REVIEW

Summary

Background: Alzheimer's disease (AD) is the most common neurocognitive disorder and a global health problem. The prevalence of AD is increasing dramatically, and will double in two decades to reach 100 million cases worldwide. Therefore, the development of disease-modifying therapies that can delay or even prevent the onset and progression of AD has become a global priority. **Objective:** to present a review of domestic and foreign modern studies covering the pathogenesis of AD and disease-modifying therapy. **Material and methods:** the keywords "Alzheimer's disease, late age, mild cognitive impairment, depression, therapy, cerebrolysin, effectiveness" were used to search for scientific articles in MEDLINE and PUBMED databases for the period 1980–2020. **Results and conclusions:** since the pathophysiology of AD is multifactorial, it is not surprising that all attempts to change the course of the disease with drugs aimed at a single therapeutic goal were unsuccessful. Thus, combined multimodal therapy using several drugs with a single mechanism of action or multi-purpose drugs seems to be the most promising strategy for both effective therapy of AD and its prevention. Cerebrolysin, acting as a multimodal peptidergic drug with a proven neurotrophic

effect, has not only an immediate therapeutic effect on AD, which may reflect its potential benefit for modifying the course of the disease. Numerous clinical trials have shown that cerebrolysin is safe and effective in the treatment of AD, and can also enhance and prolong the effectiveness of cholinergic drugs, especially in patients with moderate AD. In this review, we summarize the achievements in the study of the therapeutic significance of the drug and its effect on the pathogenesis of AD, paying special attention to the mechanisms of neurotrophic action. The review presents the results of both preclinical and clinical studies of cerebrolysin in the treatment of AD and pre-dementia cognitive disorders, as well as late depression.

Keywords: Alzheimer's disease; late age; amnesic type of mild cognitive decline syndrome; depression; therapy; cerebrolysin.

For citation: Gavrilova S.I., Safarova T.P. Neurotrophins and Neurotrophic Therapy (Based on the Cerebrolysin Model) in the Treatment of Elderly Patients with Cognitive Disorders and Depression. Part 1. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):87–103. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-87-103>

There is no conflict of interest

ВВЕДЕНИЕ

В ближайшие десятилетия наибольший рост показателей болезненности деменцией ожидается в так называемых странах с низким и средним доходом, к числу которых принадлежит и Россия. Прогнозируется, что доля больных деменцией в этих странах вырастет с 58 до 71% от общей мировой популяции больных, страдающих слабоумием, что будет сопровождаться непредвиденно большим ростом экономических потерь и может привести к кризису национальных систем здравоохранения в указанных странах. Одной из главных причин тяжелой инвалидизации пожилых людей является деменция, обусловленная болезнью Альцгеймера (БА).

Болезнь Альцгеймера признается мировым научным сообществом главной причиной слабоумия в неуклонно «стареющем» мире [1]. Подводя итоги трех десятилетий нейробиологических и нейрофармакологических исследований, следует признать, что несомненные достижения в изучении ее нейробиологических основ и патогенетических механизмов так и не привели к определению ни причины болезни (исключение составляет очень небольшая доля так называемых семейных форм БА), ни реальных терапевтических мишеней в ее лечении [2–7]. Несмотря на огромные усилия мирового научного и медицинского сообщества, до сих пор не удалось разработать методы лечения, способные не только уменьшить тяжесть клинических проявлений БА на ограниченный отрезок времени, но и достоверно модифицировать, а тем более останавливать ее прогрессирование.

Одобренные регуляторными органами и вошедшие в международные стандарты лечения БА ингибиторы ацетилхолинэстеразы (иАХЭ) и мемантин оказывают не более чем умеренный и ограниченный во времени симптоматический эффект. В фокусе современных исследований находятся разного рода стабилизационные исследования, направленные на замедление прогрессирования болезни [8]. В качестве возможных терапевтических средств борьбы с БА изучались антиоксиданты, противовоспалительные препараты, статины и др. [9]. Многочисленные клинические исследования, направленные на коррекцию аномального амилоидогенеза — патогенетического процесса, считавшегося до настоящего времени инициальным патогенетическим событием при БА [10], — также не дали однозначного

позитивного результата [6, 11]. В связи с этим появилась необходимость как можно быстрее рассмотреть направления научных разработок в поиске принципиально новых мишеней терапевтического воздействия в лечении и профилактике БА [3, 7, 12].

НЕЙРОТРОФИНЫ

В последние десятилетия получены доказательства вовлечения в патогенез БА и других нейродегенеративных заболеваний множественных патофизиологических процессов, в том числе участия нейротрофических ростовых факторов (НРФ). НРФ относятся к физиологически активным полипептидам, которые регулируют рост и дифференцировку нейронов в развивающихся системах и их функциональную стабильность. В зрелом мозге НРФ защищают нейрональные структуры от травматического, гипоксического, ишемического и других повреждений. Существующие данные свидетельствуют о важной роли НРФ и в генезе нейродегенеративных процессов, патогенетические механизмы которых соответствуют представлениям о нейроапоптозе, т.е. программируемой гибели нервных клеток. В «нормальных» клетках механизмы апоптоза находятся под регулируемым генетическим контролем, поскольку такая «уборка» клеток необходима с биологической точки зрения, в частности, для обеспечения процесса тканевой трансформации в эмбриогенезе.

Биохимические процессы, запускающие апоптоз при развитии БА, по-видимому, могут быть весьма разнообразными, хотя они до сих пор не вполне определены. К таким «пусковым» факторам апоптоза, в частности, относятся избыток внутриклеточного кальция, глутамат, цитокины. Также допускают возможность прямого негативного воздействия на геном клетки (например, вирусами) или его повреждения вследствие ишемии либо токсического воздействия. Полагают, что НРФ могут вносить свой как негативный, так и позитивный вклад в этот процесс. Некоторые из них, а именно трансформирующий ростовой фактор (TGF) и некротический опухолевый фактор (TNF), играют роль индукторов апоптоза, а фактор роста нервов (NGF), нейротрофический фактор мозга (BDNF), инсулиноподобные факторы (IGF) и ростовой фактор фибробластов (FGF), наоборот, препятствуют его развитию [13].

Нейротрофин NGF безусловно необходим для выживания и поддержания функционирования

холинергических нейронов в ядрах основания мозга и их проекций в гиппокамп и те корковые зоны, которые подвергаются дегенерации при развитии БА, а также для поддержания нейропластичности в этих структурах мозга [14–16]. NGF продуцируется посредством энзиматического расщепления его предшественника — белка proNGF. Но proNGF может продуцировать как клеточную смерть, связываясь с комплексом нейротрофического рецептора и сортилина (p75NTR/sortilin complex), тем самым активируя проапоптотический (JNK) путь превращения, так и улучшать нейрональное выживание посредством индуцирования ядерного фактора каппа-B (NF-κB) через рецептор p75NTR [14, 17, 18].

Изменения в системе нейротрофина NGF при прогрессировании БА указывают на сдвиг в передаче сигнала в сторону proNGF/p75NTR нейродегенеративного пути, что приводит к уменьшению нейротрофической поддержки и нейропластичности и прогрессированию альцгеймеровской патологии [17, 19, 20].

Обнаружено, что по мере развития БА наблюдается снижение уровня NGF, а также BDNF в уцелевших нейронах гиппокампа и ряде отделов неокортекса, наряду с уменьшением рецепторов нейротрофинов в коре и базальных ядрах [21]. Иммунохимические данные о распределении BDNF в структурах головного мозга (на постмортальном материале пациентов с БА) говорят о предпочтительной локализации BDNF в нейронах (в телах клеток, аксонах и дендритах) гиппокампа, перегородки, миндалевидного ядра, а также черной субстанции. Напротив, в холинергических нейронах базальных ядер мозга иммунореактивность BDNF не выявлена. По данным M.G. Mureg и соавт. [22], в мозге больных, умерших от БА, BDNF обнаружен также в сенильных бляшках и пирамидных нейронах коры, содержащих нейрофибрилярные клубочки. В ряде систематических обзоров подтверждено снижение уровня BDNF в сыворотке крови пациентов с БА. Полагают, что BDNF может быть причастен к нейродегенерации при БА в качестве патогенетического или компенсаторного фактора. Установлено, что повышенный уровень сывороточного BDNF уменьшает риск развития деменции и БА [23], а повышенный уровень proBDNF коррелирует с более высоким уровнем фосфотау в гиппокампе больных БА [24]. Низкий уровень BDNF в сыворотке крови ассоциирован с когнитивным снижением и частотой мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment, MCI) и предсказывает переход MCI в деменцию при БА [25]. На основании указанных данных было сделано предположение, что терапевтические вмешательства, направленные на усиление BDNF сигналинга в сыворотке крови пациентов с БА или уменьшение дисбаланса между соотношением proBDNF/BDNF, могут модифицировать прогрессирование нейродегенерации и предотвращать БА [26]. Введение BDNF посредством прямой доставки в мозг через стволовые клетки и вирусные векторы на трансгенных моделях БА уменьшало нейродегенерацию и когнитивный дефицит

в эксперименте на животных [27]. Более того, все, что способствует увеличению экспрессии BDNF в мозге (стиль жизни: физическая активность, ограничение питания, некоторые продукты, социальное взаимодействие), может повышать нейрональную устойчивость и отсрочивать начало БА и ее прогрессирование [28–31].

Исследовалась также роль сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и фактора роста фибробластов (FGF) [32]. У пациентов, умерших от БА, обнаружено наличие VEGF и FGF в структурах хориоидного сплетения, а также повышение плотности рецепторов FGF. Присутствие этих рецепторов в хориоидном сплетении и паутинной сети ворсинок и одновременное наличие в них амилоидного белка позволило авторам предположительно связать их с наружной гидроцефалией, характерной для БА.

В 1986 г. появились первые сообщения о том, что введение растворимого NGF-белка непосредственно в мозг (интравентрикулярно) может предотвращать вызванную каким-либо повреждением дегенерацию холинергических нейронов [33–35]. Позднее несколько независимых исследовательских групп установили, что интрацеребральное введение мышинового NGF кроликам делает обратимой возрастную атрофию холинергических нейронов в ядрах основания мозга, а также снижение памяти на выполнение пространственных тестов [36]. Аналогичная защитная роль холинергических нейронов была продемонстрирована в 1990 г. путем введения в мозг кроликов, а в 1991 г. — в мозг приматов рекомбинантного человеческого NGF [37]. Эти данные послужили основанием для предположения о том, что введением NGF непосредственно в мозг можно предотвратить обусловленную каким-либо повреждением или спонтанную (возрастную) дегенерацию холинергических нейронов и тем самым предупредить вызванную упомянутыми причинами утрату памяти у экспериментальных животных. Кроме того, в эксперименте удалось показать, что интрацеребральное введение NGF существенно усиливает активность АХ-трансферазы и повышает уровень АХ в мозге, а также предотвращает ретроградную дегенерацию холинергических нейронов, вызванную повреждением аксонов холинергических нейронов [38, 39].

На основании этих данных введение NGF было признано перспективной стратегией терапии БА, способствующей, с одной стороны, сохранению подвергающихся дегенерации холинергических нейронов, а с другой — усилению функции еще сохранных нейронов. Однако преклинические исследования безопасности такой стратегии показали, что интрацеребровентрикулярные инфузии NGF связаны с четырьмя различными опасностями: 1) с потерей массы тела, обусловленной нарушением глотания; 2) с разрастанием аксонов вокруг сосудистого русла; 3) с миграцией шванновских клеток из периферической в центральную нервную систему, приводящей к увеличению мозжечка и ствола мозга. Хотя эти побочные явления

спонтанно регрессировали после прекращения введения NGF, однако они были признаны весьма серьезными осложнениями терапии. Тем не менее трем шведским пациентам с БА было выполнено интрацеребровентрикулярное введение NGF [40]. Однако у всех трех больных развился болевой синдром и выраженная потеря массы тела, из-за чего терапию пришлось прервать. Поскольку из-за большой величины молекул NGF не может проникать через гематоэнцефалический барьер и соответственно не может вводиться парентерально, а интрацеребровентрикулярное его введение связано с серьезными побочными эффектами, этот вид терапии был признан неприемлемым для клинической практики. Тем не менее значимость упомянутых экспериментальных исследований велика, поскольку они впервые позволили опровергнуть устоявшуюся догму, утверждавшую, что человеческие нейроны не могут регенерировать. Однако доставка к нейрональным структурам больших белковых молекул нейротрофических факторов все еще остается трудно преодолимым с терапевтической точки зрения препятствием.

МУЛЬТИМОДАЛЬНЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

Открытие нейротрофических эффектов у церебролизина (ЦРЛ), препарата, который уже около 30 лет применялся в клинике в основном для лечения церебрально-сосудистой патологии, вновь привлекло внимание к нему. ЦРЛ представляет собой комплекс аминокислот (аланин, аргинин, аспартат, лейцин, лизин, метионин и др.) и низкомолекулярных пептидов, естественно сбалансированных в соотношении 15 и 85%. Его получают из мозга свиньи путем стандартизованного ферментативного гидролиза. 1 мл водного раствора препарата содержит 215,2 мг концентрата церебролизина, постоянный количественный и качественный состав которого был подтвержден процедурами тщательного контроля качества, включая аминокислотный анализ и HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) пептидный маппинг. Поскольку препарат содержит только низкомолекулярные олигопептиды (молекулярный вес до 10 тыс. дальтон), он хорошо проникает через гематоэнцефалический барьер в условиях парентерального (внутривенного) введения [41].

ЦРЛ воспроизводит эффекты NGF и обнаруживает нейротрофическую активность, аналогичную NGF на дорсальных ганглиях покрывки [42]. По данным S. Akai и соавт. [43], периферическое введение ЦРЛ сохраняет холинергические нейроны на модели экспериментального пересечения *fimbria fornix*, что доказывает возможность малых молекул препарата проникать через гематоэнцефалический барьер в фармакологически значимом количестве. К настоящему времени в многочисленных экспериментальных исследованиях было установлено, что ЦРЛ обладает мультимодальным, органоспецифическим действием на головной мозг. Он регулирует мозговой метаболизм, обладает

нейропротективными свойствами и уникальной нейронспецифической активностью, сходной с активностью NGF [44]. ЦРЛ повышает сниженный при БА уровень экспрессии транспортера глюкозы-1 (гена GLUT-1), что приводит к увеличению скорости синтеза соответствующего белка. Поскольку последний выполняет функции транспортера глюкозы в головной мозг через гематоэнцефалический барьер, введение ЦРЛ способствует, в свою очередь, улучшению церебрального метаболизма глюкозы [45, 46]. По данным ПЭТ при БА скорость метаболизма глюкозы значительно снижается, особенно в лобно-височно-теменных областях коры, и это снижение коррелирует со степенью тяжести синдрома деменции. Таким образом, указанный механизм фармакологического действия ЦРЛ имеет патогенетическую значимость при лечении БА.

У ЦРЛ также обнаружена способность редуцировать образование амилоидогенного пептида (A β 1-42) на трансгенных животных моделях БА [47-49]. Этот эффект прямо коррелирует с процессом образования новых синаптических контактов в головном мозге экспериментальных животных и с улучшением у них нарушенной памяти и способности к обучению.

Описаны нейроиммунологические эффекты церебролизина на животных моделях дегенерации гиппокампа, вызванных β -амилоидом [50].

Установлено, кроме того, что ЦРЛ препятствует патологической активации клеток микроглии, которая характерна для БА, и тем самым затрудняет высвобождение этими клетками воспалительных цитокинов [51]. Ранее было обнаружено, что активация микроглии возникает уже на начальных стадиях БА в ответ на отложение цитотоксического β -амилоида. Высвобождающиеся при этом цитокины, в свою очередь, усиливают воспалительную реакцию микроглии, что еще больше стимулирует продукцию β -амилоида [51]. Таким образом, активирование микроглии и цитокинов представляет собой важную часть процесса нейродегенерации, что и делает этот патогенетический механизм одной из важных мишеней фармакотерапии БА.

С помощью различных экспериментальных моделей было установлено, что введение ЦРЛ приводит к увеличению в коре головного мозга числа стволовых клеток — предшественников нейронов, большинство из которых позднее дифференцируется в новые нейроны [52]. Доказано, что ЦРЛ повышает жизнеспособность нейронов и тормозит процесс нейроапоптоза, в частности, провоцируемого различными стрессорными факторами [53]. Это установлено в экспериментах на культуре корковых нейронов эмбрионов цыплят, которая выращивалась в условиях депривации нейротрофических факторов. Как известно, в процессе эмбриогенеза нервные клетки, не установившие контактов со своими мишенями, подвергаются гибели по механизму апоптоза. Этот же процесс преждевременно развивающегося или вызванного экзогенными факторами (ишемия, гипоксия, окислительный стресс, интоксикация) апоптоза имеет место и при БА. В то же время удалось доказать,

что в условиях апоптотического процесса, развивающегося, например, под воздействием ишемических эксайтотоксических или свободнорадикальных факторов, ЦРЛ способствует выживанию нейронов [54–55].

Антиамилоидный эффект ЦРЛ был подтвержден в эксперименте на трансгенных моделях БА [48–55]. Кроме того, на различных экспериментальных моделях были получены доказательства того, что препарат предотвращает утрату белка, ассоциированного с микротрубочками (MAP2) и составляющего основу цитоскелета нейронов [56]. Утрата MAP2 является маркером ранней стадии повреждения нейронов. ЦРЛ, ингибируя действие кальцийзависимых внутриклеточных протеаз, таких как кальпаин, тем самым препятствует процессу распада MAP2 и деградации цитоскелета нейронов. Таким образом, спектр фармакологической активности препарата в значительной мере совпадает с характеристиками НРФ, способы доставки которого до сих пор еще не вышли за пределы стадии экспериментальных исследований.

ЦРЛ обладает и другим преимуществом перед НРФ. Как уже отмечалось ранее, БА представляет собой нейродегенеративное заболевание, сопровождающееся повреждением не только холинергических, но и других типов нейронов, обладающих разными нейротрансмиттерными фенотипами, что приводит, соответственно, к множественному нарушению функций различных нейротрансмиттерных систем. Поскольку естественные НТФ обладают, как правило, специфическим действием на строго определенную популяцию нейронов, то при БА, очевидно, необходимо применять своего рода смесь различных нейротрофических субстанций. В то же время ЦРЛ — это своеобразный «терапевтический коктейль», в который входят различные биологически активные олигопептиды. Их взаимодействие сопровождается широким спектром нейротрофической активности. Чрезвычайно важна не только широта спектра механизмов терапевтического действия ЦРЛ, но и его доказанная многочисленными экспериментальными и клиническими исследованиями безопасность при клиническом применении. Показано, что ЦРЛ не обладает антигенными свойствами и практически не вызывает аллергических реакций, не проявляет мутагенного эффекта и не оказывает тератогенного действия [57].

ПРИМЕНЕНИЕ ЦРЛ В КЛИНИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ

Первые публикации, освещавшие результаты лечения ЦРЛ больных с деменцией альцгеймеровского типа, появились в конце 80-х — начале 90-х гг. прошлого столетия, хотя первый опыт клинического применения церебролизина по другим показаниям относится к значительно более раннему периоду. О позитивных результатах лечения церебролизинем пациентов с сосудистой деменцией сообщали Н.Н. Верещагин и соавт. [58]. Возможности нейропротективного действия церебролизина впервые были показаны в работе Н. Hetzel,

Е. Niedermeyer [59], в которой авторы анализировали опыт успешного выведения больных из гипогликемической комы с использованием церебролизина. После того как удалось получить экспериментальные доказательства нейротрофического действия церебролизина, в клинических условиях были выполнены многочисленные испытания его при лечении БА.

Первое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование было проведено Е. Ruther и соавт. [60]. В нем участвовали 120 пациентов с сенильным типом БА с легкой или умеренно выраженной деменцией. Результаты исследования показали, что больные, получившие 20 в/в инфузий церебролизина (по 30,0 мл в 100 мл физраствора), продемонстрировали статистически высокозначимое улучшение клинической симптоматики, когнитивных возможностей и активности в повседневной жизни по сравнению с аналогичной по составу группой больных, получавших плацебо. Было показано, что на лечение ЦРЛ положительно реагировали 63% больных. Через 6 месяцев после окончания клинического испытания повторили клиническое обследование 101 из 120 пролеченных ЦРЛ больных. Катамнестическая оценка обнаружила, что почти 32,4% пациентов, получавших ранее ЦРЛ, сохранили улучшение когнитивных функций, достигнутое в результате терапии. У 49% пролеченных больных при катамнестической оценке выявлено ухудшение по сравнению с оценкой к окончанию терапии, однако ни у одного из них не было ухудшения по сравнению с днем начала терапии. Поэтому исследователи пришли к выводу, что лечение церебролизинем может замедлять или даже приостанавливать прогрессирование нейродегенеративного процесса у пациентов с БА на стадии мягкой и умеренно выраженной деменции.

Позднее в крупномасштабном открытом клиническом исследовании, в котором приняли участие 645 больных с деменцией, эти результаты были подтверждены [61]. Результаты небольшого пилотного исследования, выполненного тогда же в России [62], полностью соответствовали выводу предшествовавших исследований о клинической эффективности ЦРЛ при лечении БА.

Результаты более поздних двойных слепых плацебо-контролируемых клинических испытаний ЦРЛ, которые выполнялись в полном соответствии с современными требованиями, предъявляемыми к клиническому изучению лекарственных средств, предназначенных для лечения БА, предоставили новые доказательства эффективности терапии церебролизинем при этом заболевании.

В этой связи особый интерес представляют данные многоцентрового исследования, выполненного в 1999 г. в Канаде [57]. Оно проводилось как двойное слепое плацебо-контролируемое исследование в соответствии с правилами GCP. В исследование были включены 192 больных с диагнозом БА (в соответствии с критериями NINCDS/ADRDA) с легкой или умеренно выраженной тяжестью деменции и оценкой по шкале

MMSE (краткая шкала оценки психического статуса) [63] в диапазоне от 10 до 26 баллов. Все больные получили по 20 в/в инфузий в течение четырех недель. Больные одной группы получали по 30 мл церебролизина в 100 мл физраствора, а пациенты другой группы — по 130 мл физраствора. Оценка в ходе исследования проводилась четыре раза: до начала исследования, сразу после окончания терапии и затем через 3 и 6 месяцев. В этом исследовании было подтверждено (по результатам катamnестических оценок), что ЦРЛ проявляет модифицирующее действие на течение болезни, причем это действие продолжается по меньшей мере в течение двух месяцев после окончания терапии. Кроме того, нашел подтверждение хороший профиль его безопасности. Однако не было получено достоверных различий между эффектами ЦРЛ и плацебо в отношении когнитивного функционирования больных немедленно по окончании терапии. Возможно, негативный результат объяснялся тем, что сравниваемые группы больных не были рандомизированы по тяжести деменции и клиническому типу БА, в связи с чем в контрольной и основной группах могло оказаться разное соотношение больных с мягкой и умеренной тяжестью деменции и с разной прогрессивностью заболевания, обусловленной, в частности, различным возрастом ее манифестации.

Выполненное в России двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности ЦРЛ при легкой и умеренной деменции, обусловленной БА, проводилось в двух аналогичных по тяжести деменции группах больных с диагнозом БА по критериям МКБ-10 и NINCDS/ADRDA (по 25 человек в каждой) [64]. В исследовании установлен значимый терапевтический эффект в отношении когнитивных функций, оценивавшийся как по шкале MMSE, так и ADAS-cog (диагностическая шкала болезни Альцгеймера) [65]. Оценка общего клинического впечатления (по шкале CGI) также показала значимо большую эффективность ЦРЛ по сравнению с плацебо. Различий в переносимости препарата (применявшегося в дозе 30 мл в 100 мл физраствора) по сравнению с плацебо (130 мл физраствора) так же, как и в предыдущих исследованиях, не было установлено.

ДОЛГОВРЕМЕННЫЕ ЭФФЕКТЫ ЦЕРЕБРОЛИЗИНА

В 2001 г. в нескольких клиниках Австрии и Германии было завершено масштабное мультицентровое исследование [66]. Оно выполнялось как рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое с параллельными группами больных. В ходе исследования изучали эффективность и безопасность лечения повторными курсами ЦРЛ (в сравнении с плацебо) у больных с БА. Курсы лечения ЦРЛ или плацебо выполнялись по стандартной схеме и проводились с интервалом два месяца. Таким образом, на протяжении четырех месяцев больные получали всего 40 в/в

инфузий церебролизина (по 30 мл в 100 мл физраствора) или плацебо, применявшегося по той же схеме. В исследование включали больных с диагнозом вероятной БА (по критериям NINCDS/ADRDA [67] и МКБ-10) на стадии мягкой или умеренно выраженной деменции по шкале CDR [68]. Состояние когнитивных функций до начала терапии должно было соответствовать оценкам по шкале MMSE в диапазоне от 14 до 24 баллов. Первичными параметрами эффективности служили шкала общего клинического впечатления (CGI) и шкала ADAS-cog. Больные считались респондерами, если улучшение по шкале ADAS-cog составляло не менее 4 баллов, а эффект по шкале CGI оценивался в диапазоне от 2 до 4, что соответствовало разным степеням улучшения. Если состояние пациентов не улучшалось к окончанию терапии (оценка 5) или ухудшалось (оценка от 6 до 8), пациенты считались нереспондерами. 149 больных, соответствовавших критериям включения, были случайным образом распределены в две группы. Больные 1-й группы получали плацебо (73 больных), 2-й группы — ЦРЛ (76 больных). Закончили полный курс терапии соответственно 66 и 70 пациентов.

Анализ эффективности терапии показал, что доля респондеров в исследовавшихся группах составила 63% в группе ЦРЛ и 39% в группе плацебо. У пациентов с умеренно выраженной деменцией обнаружены еще более заметные межгрупповые различия в эффективности терапии (соответственно 63,4 и 25% респондеров). Терапевтический эффект ЦРЛ оказался достоверным уже после первого курса терапии, после второго курса число респондеров среди больных, получавших церебролизин, еще более увеличилось, а в группе плацебо — уменьшилось. При катamnестической оценке спустя 3 месяца после окончания терапии было обнаружено, что почти половина (45,9%) больных, получавших ЦРЛ, и только 28,6% из группы плацебо сохранили позитивную оценку эффективности терапии по шкале CGI. Межгрупповые различия в доле респондеров в пользу ЦРЛ оставались достоверными и при катamnестическом обследовании. Частота нежелательных явлений в исследовавшихся группах оказалась близкой: легкие нежелательные эффекты терапии были зарегистрированы у 43,4% пролеченных ЦРЛ и у 38,0% больных, получавших плацебо. Тяжелые нежелательные явления были зафиксированы у четырех больных (по два в каждой группе). Между исследовавшимися группами не было выявлено достоверных различий в частоте и тяжести нежелательных событий или в клинически значимых изменениях лабораторных параметров.

Таким образом, в этом исследовании было убедительно доказано, что с помощью повторного курса лечения (с интервалом два месяца) можно не только закрепить, но и усилить первоначальный терапевтический эффект ЦРЛ. Кроме того, с помощью упомянутого исследования удалось установить, что терапевтический эффект препарата сохраняется в большей или меньшей мере на протяжении трех месяцев после

завершения терапии, что свидетельствует о наличии не только немедленного симптоматического эффекта, но и о возможности положительного модифицирующего воздействия ЦРЛ на течение болезненного процесса.

Способность ЦРЛ оказывать модифицирующее влияние на течение нейродегенеративного процесса при БА изучалась также в рамках российского проспективного открытого сравнительного исследования, проводившегося в течение 20 месяцев у больных с мягкой и умеренно выраженной деменцией при БА [69]. После 4-недельного wash-out периода больные получили по четыре курса 4-недельных внутривенных инфузий. Лечение проводилось по одной и той же схеме (на курс 20 в/в инфузий); ЦРЛ вводили в 100 мл физраствора с 4-месячным интервалом, но с использованием разных дозировок препарата — в 1-й группе применялась разовая дозировка 10 мл, а во 2-й — 30 мл.

Ранее было установлено, что терапевтический ответ у больных с разной тяжестью БА и разными клиническими типами заболевания может быть неоднородным [70, 71]. Для того чтобы избежать возможного влияния на межгрупповые различия неоднородного состава больных (в зависимости от разной тяжести деменции или принадлежности заболевания к различным клиническим типам), группы составлялись по методу парного контроля в соответствии с вышеупомянутыми признаками. Таким образом, исследуемые группы оказались идентичными по числу больных (по 25 человек в группе), по распределению в них пациентов с разной тяжестью и типом течения заболевания. Они также достоверно не различались между собой по среднему возрасту больных в группах и по распределению их по полу. Группы оказались практически идентичными по тяжести когнитивных расстройств (среднегрупповые оценки по шкалам MMSE и ADAS-cog) и по оценке функциональных возможностей пациентов (среднегрупповые оценки по шкале оценки инструментальной активности в повседневной жизни [IADL]) [72]. Распределение больных в группах в зависимости от носительства генотипа ApoE4 также оказалось очень близким. Этот фактор, как показало наше предыдущее исследование, необходимо учитывать при проведении долговременных исследований, поскольку известна связь между ApoE4(+)-генотипом и более неблагоприятным течением болезни. В ходе клинического испытания, которому предшествовал wash-out период продолжительностью 1 мес., больных обследовали пять раз: до начала испытания и по окончании каждого из курсов терапии, соответственно к концу 1-го, 7-го, 13-го и 19-го мес. Эффективность терапии оценивалась по следующим шкалам: MMSE и ADAS-cog, IADL и CDR.

В целях оценки безопасности лечения регистрировались все нежелательные эффекты терапии, проводилось динамическое наблюдение за основными физическими характеристиками (АД, частота пульса) и основными лабораторными показателями, обязательно учитывалась сопутствующая медикаментозная терапия.

В 1-й группе полностью курс лечения закончили 23 больных: один больной выбыл в связи с нежеланием продолжать лечение (после 3-го курса терапии) и у одного больного терапия была прекращена из-за ухудшения состояния после 2-го курса. Во 2-й группе также завершили исследование 23 больных: один пациент выбыл в связи с отказом от проведения 2-го курса терапии и один больной прекратил лечение из-за ухудшения состояния также во время 2-го курса терапии. В этом исследовании были проанализированы дозозависимые терапевтические эффекты при разной исходной тяжести деменции. У больных с мягкой деменцией обнаружены значимые различия между динамикой среднегрупповых оценок по шкале MMSE при применении разных доз церебролизина: у больных 2-й группы (получавших по 30,0 мл ЦРЛ) наблюдалось улучшение состояния когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем вплоть до окончания исследования, достоверное улучшение показателей отмечалось как после 1-го, так и 2-го курсов терапии. У больных 1-й группы (инфузии по 10,0 мл ЦРЛ) отмечалось только статистически недостоверное улучшение оценок по шкале MMSE по сравнению с исходным уровнем, вплоть до 3-го курса терапии, но к окончанию исследования их состояние оказалось незначимо хуже исходного уровня. У больных с умеренно выраженной деменцией динамика показателей по шкале MMSE не имела существенных различий между исследуемыми группами. Среднегрупповые оценки по этой шкале постепенно ухудшались в обеих группах уже после 2-го курса терапии, но с более быстрой негативной динамикой в 1-й группе.

Была проанализирована динамика перехода больных из одной клинической стадии в другую за 22-месячный период исследования (оценка по шкале CDR) в зависимости от применявшихся терапевтических доз церебролизина. К окончанию исследования на стадию более тяжелой деменции перешли 48,0% больных, получавших меньшие дозы церебролизина (1-я группа), и лишь 28,0% больных, получавших большие дозы препарата (2-я группа). В 1-й группе к окончанию исследования 40,0% больных, находившихся к началу исследования на стадии мягкой деменции, перешли на стадию умеренной, во 2-й группе переход от мягкой к умеренной деменции установлен только у 26,7% больных. Со стадии умеренно выраженной к тяжелой деменции к окончанию исследования перешли 60,0% пациентов 1-й группы, а во 2-й группе в два раза меньше — только 30,0%.

Отдельно изучили связь между генотипом ApoE4±, т.е. с наличием или отсутствием аллеля ε4 у больных и качеством их терапевтического ответа при длительном курсовом лечении с использованием разных дозировок ЦРЛ. Анализ результатов показал, что после 1-го курса терапии статистически достоверное улучшение состояния когнитивных функций (шкала MMSE) по сравнению с исходным уровнем отмечено у больных с ApoE4(+)-генотипом, получавших как по 10, так и по

30 мл церебролизина, а среди пациентов с АроЕ4(-)-генотипом только у тех, кто получал по 30 мл ЦРЛ. Однако уже начиная со 2-го курса терапии у больных с АроЕ4(+), получавших по 10 мл церебролизина, происходит недостоверное ухудшение когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем. У всех больных, получавших по 30 мл церебролизина независимо от АроЕ4-генотипа, ухудшение оценки когнитивных функций (незначимое) произошло лишь к окончанию исследования. Среднегрупповой показатель, характеризующий качество повседневной активности больных (шкала IADL), достоверно улучшался после 1-го курса терапии у всех больных с АроЕ4(+)-генотипом. Однако наиболее ранняя отрицательная динамика (после 2-го курса) по этой шкале отмечалась у больных с АроЕ4(+)-генотипом, получавших меньшие дозы церебролизина. У всех других больных недостоверное ухудшение показателей повседневной активности наступало лишь после 3-го курса терапии.

Анализ динамики перехода больных из одной клинической стадии в другую в зависимости от АроЕ4-генотипа также показал существенные различия. Если больные с АроЕ4(+)-генотипом получали по 10 мл ЦРЛ, то за период проведения исследования на более тяжелую стадию болезни перешло 69,2% из них. Этот показатель оказался достоверно хуже, чем у всех больных, получавших по 30 мл препарата и вдвое хуже (недостоверно), чем у больных с АроЕ4(-)-генотипом, получавших по 10 мл препарата.

Таким образом, у больных с генотипом АроЕ4(+) наименьший стабилизирующий эффект наблюдается при применении в долговременной терапии малых доз ЦРЛ. В том случае, если больные с АроЕ4(+)-генотипом лечились повторными курсами церебролизина в дозах 30 мл, стабилизирующий эффект оказался в 2,5 раза выше.

Нежелательные эффекты терапии наблюдались у двух больных 1-й группы и у трех больных 2-й группы. Преждевременно прервали терапию из-за нежелательных эффектов по одному больному из каждой группы. Причиной этому послужило обострение психотической симптоматики у больного из 2-й группы и ухудшение соматического состояния у больного из 1-й группы.

Проведенное сравнительное открытое клиническое исследование подтвердило наличие достоверных позитивных эффектов курсовой инфузионной терапии ЦРЛ. Достоверных различий в эффективности первого терапевтического курса в зависимости от применявшихся доз установлено не было. Однако в ходе проспективного сравнительного открытого исследования 4-кратной курсовой терапии ЦРЛ, проводившейся на протяжении 19 месяцев, установлено наличие определенных дозозависимых различий в долговременных эффектах терапии у больных. В целом за период проведения исследования прогрессирование болезни оказалось более выраженным при применении невысоких доз (10 мл) по сравнению с более высокими дозами (30 мл).

Таким образом, лечение повторными курсами с применением больших дозировок (по 30 мл) церебролизина на протяжении 19 месяцев, по-видимому, оказывает более выраженное замедляющее действие на течение нейродегенеративного процесса, нежели аналогичное курсовое лечение с применением малых (10 мл) доз препарата. Следовательно, применение повторных курсов инфузионной терапии церебролизинном с использованием ежедневных дозировок по 30 мл следует признать предпочтительным с точки зрения возможности достижения большего стабилизирующего эффекта. Для достижения стабилизирующего эффекта у больных БА, имеющих АроЕ4(+)-генотип, по-видимому, необходимо применять повторные курсы терапии церебролизинном с обязательным использованием больших (30 мл) дозировок препарата.

Подводя итоги серии клинических исследований по изучению эффективности лечения ЦРБ пациентов с БА, авторы пришли к выводу о том, что этот пептидергический препарат, обладающий нейротрофическими и мультимодальными нейропротективными свойствами, представляет собой не только эффективное средство симптоматической терапии БА, но и обладает отчетливым позитивным модифицирующим воздействием на течение болезненного процесса при применении повторных курсов терапии.

По мнению авторов, эти результаты, а также полученные ранее данные о способности ЦРЛ повышать эффективность и переносимость последующей холинергической терапии, позволяют говорить о необходимости включения его в комплексную терапию БА. Эту рекомендацию следует считать обязательной (в отсутствие противопоказаний) для пациентов с генотипом АроЕ4(+), а также при большей тяжести заболевания, т.е. на стадии умеренно выраженной деменции.

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ЭФФЕКТИВНОСТЬ НЕЙРОТРОФИЧЕСКОЙ (ЦЕРЕБРОЛИЗИН) И ХОЛИНЕРГИЧЕСКОЙ (ЭКСЕЛОН) ТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ С МЯГКОЙ/ УМЕРЕННОЙ ВЕРОЯТНОЙ БА

Открытое сравнительное клиническое исследование в параллельных группах больных было проведено С.И. Гавриловой и соавт. [73] в 2005 г. Группы были сформированы по методу парного контроля в соответствии со следующими параметрами: тяжесть деменции (мягкая или умеренная), клинический тип БА (пресенильный или сенильный). Критерии включения/невключения в исследование были аналогичными описанным ранее. Создать группы с полностью идентичным распределением по АроЕ4-генотипу [АроЕ4(+)/АроЕ4(-)], к сожалению, не удалось.

В исследование были включены 60 больных (по 30 человек в каждой группе). Группы значимо не различались по половозрастному распределению и были аналогичными по распределению пациентов по возрасту начала болезни и по тяжести деменции.

Исходные среднегрупповые тестовые оценки также оказались практически идентичными. Больные 1-й группы получили по два стандартных курса ЦРЛ (по 20 в/в капельных инфузий по 30,0 мл ЦРЛ в 100 мл физраствора) с интервалом 8 недель. Больные 2-й группы получали перорально иАХЭ ривастигмин (Экселон) в индивидуально переносимых максимальных суточных дозах в течение 16 недель. Через 8 недель после окончания терапевтического периода больные обеих групп обследованы катамнестически. Эффективность терапии оценивалась по следующим клиническим и психометрическим шкалам: CGI, MMSE, ADAS-cog, а также по шкале оценки повседневной активности IADL. Состояние пациентов оценивалось в период проведения исследования пять раз: на 0-й день, через 4, 12 и 16 недель терапии и через 8 недель после окончания лечения.

Все больные полностью завершили курс лечения. У пациентов, получавших ЦРЛ (группа 1), статистически достоверное улучшение состояния когнитивных функций по сравнению с исходным уровнем отмечалось после каждого проведенного курса терапии. Через 8 недель после окончания лечения оценка состояния когнитивных функций возвратилась к исходному уровню (день 0), но не ухудшилась, как этого можно было ожидать при естественном течении заболевания. У больных, лечившихся Экселоном (группа 2), состояние когнитивных функций достоверно улучшалось (по сравнению с исходным уровнем) на протяжении всего курса терапии, однако через 8 недель после окончания лечения этот показатель ухудшился (недостоверно) по сравнению с исходным уровнем.

Сравнение эффективности терапии, т.е. разности показателей шкалы MMSE между началом и окончанием терапии (16 недель), не выявило значимых межгрупповых различий. Однако у больных 1-й группы с мягкой деменцией терапевтический эффект оказался заметно большим (хотя различия не достигали уровня статистической значимости) по сравнению с больными 2-й группы с той же тяжестью деменции. У больных 2-й группы с умеренно выраженной деменцией суммарная оценка также улучшилась, но недостоверно. Особый интерес представляют данные катамнестической оценки: через 8 недель после завершения терапии уровень когнитивного функционирования у больных 1-й группы возвратился к исходному, а у больных 2-й группы он ухудшился недостоверно. У пациентов с мягкой деменцией различия в эффекте терапии между терапевтическими группами (увеличение оценок по шкале MMSE по сравнению с исходной) в пользу терапии ЦРЛ оказались на уровне статистической значимости, при этом у больных 1-й группы, несмотря на завершение терапевтического курса, установлено улучшение когнитивных функций по сравнению с исходной оценкой. У больных с умеренно выраженной деменцией достоверных межгрупповых различий в катамнестических оценках не наблюдалось. В обеих терапевтических группах у больных с исходной умеренно выраженной

деменцией отмечено незначительное ухудшение когнитивных функций.

Статистически достоверная положительная динамика суммарных оценок по шкале ADAS-cog имела место в 1-й и во 2-й группах больных на протяжении всего периода терапии. Однако через 8 недель после окончания лечения достоверное улучшение показателей по сравнению с исходной оценкой сохранялось только у больных, пролеченных ЦРЛ. Сравнение среднегрупповой разности показателей по шкале ADAS-cog между началом и окончанием терапии (16 недель) не выявило достоверных межгрупповых различий.

При катамнестической оценке через 8 недель после окончания терапии (24-я неделя исследования) в общей группе больных, пролеченных ЦРЛ, когнитивные нарушения оказались менее выраженными по сравнению с оценкой к началу терапии. Как в общей группе больных, так и у пациентов с мягкой деменцией долговременная эффективность терапии ЦРЛ, оценивавшаяся по шкале ADAS-cog, оказалась значимо лучшей, нежели у больных, получавших Экселон. При умеренной деменции достоверных межгрупповых различий при катамнестической оценке установлено не было.

В обеих терапевтических группах суммарный показатель шкалы IADL, характеризующий качество повседневной активности больных (навыки физического самообслуживания: прием пищи, одевание, уход за собой, а также передвижение, финансовая деятельность), достоверно улучшался на протяжении всего периода терапии. Но в группе, пролеченной ЦРЛ, улучшение показателей повседневного функционирования (по сравнению с исходной оценкой) сохранялось на значимом уровне даже через 8 недель после завершения лечения.

Сравнение усредненной разности показателей между финальными и исходными оценками по шкале IADL выявило межгрупповые различия в эффектах ЦРЛ и Экселона в отношении повседневного функционирования больных. Через 8 недель после завершения приема терапии в группе больных, получавших ЦРЛ, улучшение повседневного функционирования оказалось достоверно лучшим, чем у пациентов, получавших ранее Экселон, причем этот эффект не зависел от тяжести деменции. При катамнестической оценке, т.е. спустя почти полгода после начала исследования, положительный терапевтический эффект сохранялся у 53,3% пациентов 1-й группы и у 26,6% 2-й группы, причем умеренное улучшение осталось у 23,3% пациентов, пролеченных ранее ЦРЛ, и только у 6,6%, ранее получавших Экселон. Ухудшение в состоянии отмечено у 10% пациентов 1-й группы и у 23,4% больных 2-й группы.

В этом исследовании отдельно изучалась связь между генотипом ApoE4± (наличие или отсутствие аллеля ApoE4±) и качеством терапевтического ответа пациентов с БА на лечение ЦРЛ и Экселоном. В зависимости от качества терапевтического эффекта больные были разделены на респондеров и нереспондеров.

Пациенты оценивались как респондеры, если оценка по общему клиническому впечатлению (шкала CGI) соответствовала умеренному или значительному улучшению и при этом показатель эффективности терапии по шкале ADAS-cog составлял не менее 4 баллов (> 4). Исходя из этих критериев в 1-й группе оказались 40% респондеров, а во 2-й — 23,3%. Однако среди пациентов с генотипом ApoE4(+) доля респондеров оказалась практически одинаковой в обеих группах: соответственно 30,8 и 31,2%. Напротив, доля респондеров среди больных с ApoE4(-)-генотипом в 1-й группе оказалась более чем в три раза выше, чем во 2-й группе: 47,0 и 14,3% соответственно.

Нежелательные явления при лечении ЦРЛ наблюдались только в одном случае. У больных, лечившихся Экселоном, нежелательные явления отмечались в 14 случаях (тошнота, рвота, артериальная гипертензия, слабость и головокружение, тяжесть в эпигастриальной области), однако нежелательные явления у лечившихся Экселоном больных имели место только в периоде титрования доз и исчезали после уменьшения суточной дозы экселона.

Таким образом, проведенное исследование показало, что оба вида терапии оказывают достоверный клинический эффект (непосредственно по завершении терапии) как в отношении когнитивного функционирования (шкалы MMSE и ADAS-cog), так и по оценке функциональной активности в повседневной жизни (IADL). Однако число респондеров среди больных, пролеченных церебролизином, в 1,7 раза превышало число респондеров среди больных, лечившихся Экселоном. Отсроченная (катамнестическая) оценка через 8 недель после завершения лечения обнаружила отчетливые межгрупповые различия в выраженности расстройств когнитивного и повседневного функционирования пациентов (оценка по шкалам ADAS-cog и IADL) в пользу ЦРЛ, причем эти различия не зависели от тяжести деменции. Среди больных с ApoE4(+)-генотипом доля респондеров в терапевтических группах оказалась практически одинаковой, а среди пациентов с ApoE4(-)-генотипом число респондеров на ЦРЛ в четыре раза превышало число ответивших на 4-месячную терапию Экселоном. Отсроченные эффекты ЦРЛ в отношении когнитивных функций (оценка по шкале ADAS-cog) у больных с ApoE4(-)-генотипом оказались в 6,5 раза выше по сравнению с экселоном. У больных с ApoE4(+)-генотипом отсроченные эффекты церебролизина не обнаружили значимых межгрупповых различий. Таким образом, у больных, имеющих ApoE4(-)-генотип, отсроченные эффекты ЦРЛ оказались существенно лучше, нежели у пациентов с ApoE4(+)-генотипом.

В 2006 г. опубликованы результаты выполненного в Испании долговременного рандомизированного плацебо-контролируемого исследования дозозависимых эффектов ЦРЛ у пациентов с мягкой/умеренной БА [74]. Исследование, продолжавшееся 6 месяцев, выполнялось в трех центрах. Оно включало

279 пациентов, разделенных на четыре группы в зависимости от применявшихся дозировок ЦРЛ: пациенты трех групп получали ЦРЛ соответственно по 10 мл (69 больных), 30 мл (70 больных) и 60 мл (71 больной). Пациенты 4-й группы получали плацебо. Первый курс лечения внутривенными инфузиями препарата или плацебо продолжался 4 недели, за этот период все пациенты получили по 20 инфузий (по пять инфузий в неделю). В следующие 8 недель пациенты получали по две инфузии в неделю. Оценка состояния проводилась 4 раза: до начала исследования, через 4 и 12 недель терапии, а также через три месяца после окончания активного лечения (т.е. на 24-й неделе). Оценка проводилась с помощью батареи шкал и тестов: расширенной версии когнитивной подшкалы шкалы ADAS (ADAS-cog+) [75], ADCS-ADL version [76], шкалы изменения оценки состояния пациентов на основании впечатления врача и лица, ухаживающего за пациентом (Clinical Interview Based Impression of Change, CIBIC+) [77], шкалы MMSE, а также шкалы психоневрологических нарушений NPI [78] и шкалы оценки нетрудоспособности при деменции (Disability Assessment in Dementia, DAD) [79]. Результаты оценки по ADAS-cog+ и CIBIC+ анализировались по изменению среднегрупповой оценки по сравнению с исходной и по показателю респондеров. Респондеры по ADAS-cog оценивались по изменению оценки на более чем 4 балла по сравнению с исходной; респондеры по CIBIC+ определялись по степени эффекта от 1 до 3, которые соответствовали минимальному (3), умеренному (2) и выраженному (1) эффекту. На 24-й неделе у больных, получавших по 10 мл ЦРЛ, наблюдалось улучшение когнитивных функций по ADAS-cog+ и общему клиническому впечатлению (CIBIC+; $p > 0,001$). Дозировки 30 и 60 мл показали значимый эффект по изменению общего клинического впечатления, но не по эффекту в отношении когнитивного функционирования. Доля пациентов, обнаруживших нежелательные явления, оказалась одинаковой во всех группах. Большинство из нежелательных явлений были легкими, их частота не зависела от применявшихся дозировок. Тяжелые нежелательные явления были отмечены у восьми пациентов, в том числе: три — в группе 10 мл, два — в группе 30 мл и три — в группе плацебо.

По мнению авторов, в целом лечение ЦРЛ хорошо переносилось и вело к значимому дозозависимому улучшению показателей общего клинического впечатления по сравнению с плацебо. Различий по общему клиническому впечатлению в зависимости от применявшихся дозировок установлено не было. Любая из применявшихся дозировок оказала значительный терапевтический эффект по CIBIC+. Катамнестическая оценка на 24-й неделе исследования показала наиболее благоприятный эффект для дозы 10 мл: результаты по CIBIC+ оказались втрое лучшими по сравнению с плацебо. Во всех трех терапевтических группах больных, получавших 10, 30 и 60 мл, число респондеров

составило соответственно 65, 60 и 58%. В противоположность этому только 20,7% в группе плацебо имели позитивный терапевтический эффект. Таким образом, полученные данные указывают на инвертированный дозозависимый терапевтический эффект ЦРЛ.

Однако результаты оценки нарушений поведения и психотических симптомов (по шкале NPI) показали, что доза 60 мг была наиболее эффективной в уменьшении нейропсихиатрических симптомов, что свидетельствует о разном дозозависимом профиле ЦРЛ в отношении когнитивных и поведенческих функций при БА. Доза 10 мг имеет наилучший эффект в отношении когнитивных функций, а доза 60 мг — в отношении нейропсихиатрических симптомов, что предполагает разные механизмы действия ЦРЛ по отношению к когнитивным и поведенческим функциям больных. По предположению авторов, высокие дозы ЦРЛ вызывают мягкий седативный эффект, что ранее было установлено при проведении клинического изучения ЦРЛ на здоровых добровольцах. Седативное действие больших доз препарата, по-видимому, объясняет его более низкий когнитивный терапевтический эффект. По мнению авторов, аналогичный инвертированный дозозависимый эффект характерен для гормона роста и для регенеративного действия BDNF на серотонинергические аксоны в экспериментальных исследованиях, что может служить косвенным доказательством нейротрофических эффектов ЦРЛ. По мнению авторов, препарат имеет отчетливое пролонгированное действие, в отличие от холинергических препаратов (ингибиторов АХЭ). О персистирующем эффекте ЦРЛ после окончания терапии писали ранее, в частности E. Ruether и соавт. [66] отмечали значимый терапевтический эффект через 3 месяца после окончания лечения ЦРЛ. Эти данные могут указывать на возможное болезнь-модифицирующее или стабилизирующее действие препарата, которое выходит за пределы чисто симптоматического эффекта. Долговременное действие ЦРЛ хорошо согласуется с его психофармакологическим профилем и нейротрофической активностью. По экспериментальным данным введение ЦРЛ в течение одного месяца приводит к увеличению плотности разветвлений дендритов и увеличению синаптической сети [80]. Можно ожидать, что такие глубокие эффекты в отношении нейрональной цитоархитектоники способны индуцировать долговременный клинический эффект препарата. Кроме того, как было показано ранее, ЦРЛ уменьшает формирование амилоидных бляшек в эксперименте на трансгенных животных [48] и таким образом, по-видимому, прямо взаимодействует с лежащим в основе БА нейродегенеративным процессом. По заключению авторов, ЦРЛ безопасен и эффективен для лечения БА на стадии мягкой/умеренной деменции, причем дозировка 10 мг предпочтительна при преобладании в структуре деменции когнитивных расстройств, а доза 60 мг может быть клинически обоснованной для пациентов с более тяжелыми формами заболевания с преобладающими поведенческими нарушениями [74].

ЦЕРЕБРОЛИЗИН В КОМБИНИРОВАННОЙ ТЕРАПИИ БА

Особый интерес представляют результаты российского исследования, выполненного в НЦПЗ [70], по изучению клинических эффектов комбинированной терапии с включением ЦРЛ (ипидакрин + ЦРЛ) в сравнении с монотерапией ипидакрином. Оно выполнялось как двухэтапное сравнительное исследование: на первом этапе исследование проводилось как двойное слепое плацебо-контролируемое, а на втором — как открытое сравнительное исследование. Цель работы состояла в изучении влияния курсовой терапии ЦРЛ (на курс 20 в/в инфузий по упомянутой выше схеме в сравнении с аналогичным курсом плацебо) на эффективность и переносимость последующей холинергической терапии с использованием иАХЭ ипидакрин (Нейромидина). Ипидакрин в обеих группах больных применяли после курса в/в инфузионной терапии ЦРЛ или плацебо в течение 10 недель в стандартной дозе 80 мг/сут, разделенной на два приема.

Результаты исследования свидетельствовали о том, что предварительное применение курсовой терапии ЦРЛ позволяет улучшить переносимость последующей холинергической терапии и избежать появления нежелательных эффектов последней (при монотерапии ипидакрином нежелательные эффекты отмечались у 20% больных). Применение комплексной терапии в виде последовательных курсов ЦРЛ и ипидакрин позволяло достичь достоверно более высокого и более быстрого терапевтического эффекта в уменьшении когнитивных, поведенческих и функциональных нарушений у больных БА по сравнению с монотерапией ипидакрином.

Позднее X.A. Alvarez и соавт. [81] опубликовали результаты 28-недельного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования эффективности и безопасности комбинированной терапии (донепезилом и ЦРЛ) в сравнении с монотерапией ЦРЛ или донепезилом у больных БА. Авторы сравнили эффективность и безопасность указанных видов терапии в трех группах пациентов с мягкой и умеренной вероятной БА (MMSE 12–25), пролеченных в трех клинических центрах Испании в период с октября 2004 по апрель 2008 г. Общая численность включенных в исследование больных составила 197 человек. Они были рандомизированы в три группы (в соотношении 1:1:1): получавшие лечение ЦРЛ (10 мг; $n = 64$ чел.), донепезилом (10 мг; $n = 66$ чел.) или их комбинацией ($n = 67$ чел.).

Пациенты из группы донепезила получали препарат с 1-й по 4-ю неделю в дозе 5 мг, а с 5-й по 28-ю неделю — по 10 мг. Курс ЦРЛ, вводимого внутривенно по 10 мл в 50 мл физраствора в течение 15 мин, проводился с 1-й по 4-ю неделю (по пять инфузий в неделю) и повторно с 13-й по 16-ю неделю, за последним курсом следовал интервал, свободный от терапии, продолжительностью 12 недель. Пациенты в группе комбинированной терапии получали одновременно лечение донепезилом и курсовой терапии ЦРЛ по схеме,

назначаемой для пациентов из группы церебролизина. Для ослепления исследования в схему терапии пациентов из группы ЦРЛ включались таблетки плацебо, похожие на таблетки донепезила по 5 мг (на 1–4-й неделе) и по 10 мг (с 5-й по 28-й недели). Пациенты из группы донепезила помимо этого препарата получили 40 внутривенных инфузий физраствора по схеме, описанной выше для ЦРЛ.

В качестве первичных показателей эффективности были приняты изменения между базальной оценкой и оценкой на 28-й неделе исследования по шкалам ADAS-cog+ и CIBIC+. В качестве вторичных показателей эффективности применялась оценка по шкалам ADCS-AD и NPI, изменения исходной оценки по этим шкалам оценивались на 16-й и 28-й неделе исследования. Дополнительно проводился анализ по долям респондеров в группах. Респондерами считались пациенты с улучшением по школе ADAS-cog более чем по четырем пунктам и по шкале CIBIC+ при показателях 1–2 (соответствующих улучшению). Все данные анализировались с использованием SAS version 8.2 Software (SAS Institute Inc., Cary, NC). Терапевтический эффект по когнитивным, функциональным и поведенческим доменам в группах значимо не различался, в то время как улучшение клинической оценки (CIBIC+) свидетельствовало в пользу лечения ЦРЛ и комбинированной терапии. Расстройства когнитивного функционирования (по шкале ADAS-cog) уменьшились во всех группах (mean + SD) соответственно для ЦРЛ на $-1,7 + 7,5$; для донепезила на $-1 + 6,1$; для комбинированной терапии на $-2,3 + 6,0$, с наилучшими результатами для комбинированной терапии на всех оценочных визитах. Монотерапия ЦРЛ (по применявшейся методике) оказалась такой же эффективной, как лечение донепезилом. Доля респондеров среди больных, леченных ЦРЛ и комбинированной терапией (соответственно 64,1 и 62,7%), оказалась выше в 1,6 раза, чем в группе донепезила (37,9%). Авторы предположили, что ЦРЛ способен пролонгировать эффект донепезила на более длительном отрезке времени или замедлить прогрессирование болезни, благодаря своему нейротрофическому механизму действия. Авторы приводят в подтверждение этой гипотезы работу М.Н. Tuszyński и соавт. [82], продемонстрировавшую когнитивное улучшение и замедление прогрессирования БА у больных, леченных NGF, имплантированным в базальную мембрану.

Кроме того, в более ранних исследованиях Х.А. Alvarez и соавт. [83] было показано, что после лечения ЦРЛ у больных с поздним началом БА уровень IGF1 в плазме крови увеличивается, и этот результат коррелирует с улучшением поведенческих функций, функциональных возможностей и общим клиническим улучшением, что свидетельствует в поддержку гипотезы вовлечения нейротрофически опосредованных процессов в клинический эффект ЦРЛ.

Аналогично этим результатам в более поздней работе Х.А. Alvarez и соавт. [84] установлено значимое увеличение BDNF в плазме крови пациентов БА,

пролеченных ЦРЛ или комбинированной терапией с включением ЦРЛ, и не обнаружено такого эффекта после монотерапии донепезилом.

Однако, по мнению авторов, имеющиеся данные в настоящее время не дают основания для утверждения о синергическом действии донепезила и церебролизина и требуют дополнительного изучения.

В 2015 г. S. Gauthier и соавт. [85] выполнен первый систематизированный метаанализ, в который были включены результаты выполненных к этому времени рандомизированных двойных слепых плацебо-контролируемых испытаний ЦРЛ у больных с мягкой/умеренной БА. Предварительно был проведен поиск в Кохрейновской базе данных и в базе PubMed, а также в обзоре по церебролизину, подготовленному Центром объединенных нейронаук. В анализ включили данные шести опубликованных клинических исследований, соответствовавших заданным параметрам. Во всех исследованиях применялась одна и та же терапевтическая доза 30 мл ЦРЛ, который вводили внутривенно капельно в физрастворе в течение 4 недель (по пять инфузий в неделю). Анализ был основан на отношении шансов (ОШ) для дихотомизированных глобальных клинических изменений и безопасности, на стандартизированной разности средних (СРС) для объединенных данных по когнитивной функции и на критериях Манна–Уитни (M–U) для многофакторного анализа «глобальной пользы» (т.е. комбинированного эффекта глобального клинического изменения и динамики когнитивных функций). Анализ показал, что ЦРЛ значимо более эффективен в сравнении с плацебо в отношении когнитивных функций через 4 недели терапии (СРС $-0,40$ балла; ДИ 95% от $-0,66$ до $0,37$ балла; ДИ $-0,13$; $p = 0,0031$) и через 6 месяцев катamnестического наблюдения (СРС $-0,37$ балла; ДИ 95% от $-0,90$ до $0,16$; $p = 0,1710$), а по оценке глобального клинического изменения — через 4 недели: ОШ $3,32$; ДИ 95% ($1,20-9,21$); $p = 0,0212$; через 6 месяцев: ОШ $4,98$; ДИ 95% ($1,37-18,13$); $p = 0,0150$. В аспекте «глобальной пользы» — через 4 недели: M–U $0,57$; ДИ 95% ($0,53-0,61$); $p = 0,0006$; через 6 месяцев: M–U $0,57$; ДИ 95% ($0,53-0,61$); $p = 0,0010$. С точки зрения безопасности ЦРЛ был сопоставим с плацебо. Таким образом, данный анализ представил доказательства общего положительного эффекта ЦРЛ и благоприятного соотношения в оценке «пользы/риска» при лечении этим препаратом пациентов с мягкой/умеренной БА.

Таким образом, проведенные к настоящему времени клинические исследования эффективности и безопасности ЦРЛ в лечении пациентов с мягкой/умеренной деменцией, обусловленной БА, показали позитивные результаты в отношении общего клинического функционирования больных при применении различных режимов введения препарата и дозировок в диапазоне от 10 до 30 мл на одну инфузию. Применение больших терапевтических доз ЦРЛ (от 30 до 60 мл), по данным некоторых авторов, оказывает положительный эффект

в отношении психотических и поведенческих нарушений (по оценке с помощью шкалы NPI). Комбинированная терапия ЦРЛ и иАХЭ повышает эффективность монотерапии иАХЭ как в отношении когнитивных, так и функциональных показателей активности в повседневной жизни. Поскольку эффекты комбинированной терапии были изучены в ограниченных по численности группах больных, эти терапевтические возможности следует определить в более масштабных клинических исследованиях. Результаты долговременных исследований ЦРЛ с включением данных катамнестического наблюдения разной длительности поддерживают гипотезу о модифицирующем терапевтическом эффекте ЦРЛ. Однако эти обнадеживающие результаты необходимо подтвердить в более масштабных плацебо-контролируемых или сравнительных исследованиях, в том числе с применением комбинированной терапии ЦРЛ и различными иАХЭ.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Prince M, Wimo A, Guerchet M, Ali G-C, Wu Y-T, Prina M. Alzheimer's Disease International; London: 2015. World Alzheimer Report 2015. The Global Impact of Dementia. An analysis of prevalence, incidence, cost and trends. 2015. <https://www.alz.co.uk/research/world-report-2015>. Accessed 14 April 2020.
- Alvarez A, Linares C, Masliah E. Combination Drug Therapy for the treatment of Alzheimer's disease. *Eur. Neurol. Rev.* 2012;7(2):92–102. doi: 10.3390/ijms21093272
- Salomone S, Caraci F, Leggio GM, Fedotova J, Drago F. New pharmacological strategies for treatment of Alzheimer's disease: focus on disease modifying drugs. *Br. J. Clin. Pharmacol.* 2012;73(4):504–517. doi: 10.1111/j.1365-2125.2011.04134.x
- Karch CM, Cruchaga C, Goate AM. Alzheimer's disease genetics: from the bench to the clinic. *Neuron.* 2014;83(1):11–26. doi: 10.1016/j.neuron.2014.05.041
- Giau VV, Bagyinszky E, Youn YC, An SSA, Kim S. APP, PSEN1, and PSEN2 Mutations in Asian Patients with Early-Onset Alzheimer Disease. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(19). doi: 10.3390/ijms20194757
- Elmaleh DR, Farlow MR, Conti PS, Tompkins RG, Kundakovic L, Tanzi RE. Developing Effective Alzheimer's Disease Therapies: Clinical Experience and Future Directions. *J. Alzheimers Dis.* 2019;71(3):715–732. doi: 10.3233/JAD-190507
- Mauricio R, Benn C, Davis J, Dawson G, Dawson LA, Evans A, Fox N, Gallacher J, Hutton M, Isaac J, Jones D, Jones L, Lalli G, Libri V, Lovestone S, Moody C, Noble W, Perry H, Pickett J, Reynolds D, Ritchie C, Rohrer J, Routledge C, Rowe J, Snyder H, Spires-Jones T, Swartz J, Truyen L, Whiting P. Tackling gaps in developing life-changing treatments for dementia. *Alzheimers Dement (NY)*. 2019;5:241–253. doi: 10.1016/j.trci.2019.05.001
- Gauthier S. Managing expectations in the long-term treatment of Alzheimer's disease. *Gerontology.* 1999;45(1):33–38. doi: 10.1159/000052762
- Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H. A 24-week, double-blind, placebo-controlled study of three dosages of Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Eur. J. Neurol.* 2006;13(1):43–54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x
- Selkoe DJ, Hardy J. The amyloid hypothesis of Alzheimer's disease at 25 years. *EMBO Mol. Med.* 2016;8(6):595–608. doi: 10.15252/emmm.201606210
- Khachaturian ZS. Perspectives on Alzheimer's Disease: Past, Present and Future. *Alzheimer's Disease-Modernizing Concept, Biological Diagnosis and Therapy.* 2012;(28)179–188.
- Cummings J, Ritter A, Zhong K. Clinical Trials for Disease-Modifying Therapies in Alzheimer's Disease: A Primer, Lessons Learned, and a Blueprint for the Future. *J. Alzheimers Dis.* 2018;64(Suppl.1):S3–S22. doi: 10.3233/JAD-179901
- Гомазков ОА. Апоптоз нейрональных структур и роль нейротрофических ростовых факторов. Биохимические механизмы эффективности пептидных препаратов мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова.* 2002;(7):17–21.
- Gomazkov OA. Apoptosis in neuronal structures and the role of neurotrophic growth factors. Biochemical mechanisms of brain derived peptide preparations. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova.* 2002;(7):17–21. (In Russ.).
- Mufson EJ, Counts SE, Ginsberg SD, Mahady L, Perez SE, Massa SM, Longo FM, Ikonovic MD. Nerve Growth Factor Pathobiology During the Progression of Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:533. doi: 10.3389/fnins.2019.00533
- Schindowski K, Belarbi K, Buee L. Neurotrophic factors in Alzheimer's disease: role of axonal transport. *Genes Brain Behav.* 2008;7(Suppl.1):43–56. doi: 10.1111/j.1601-183X.2007.00378.x
- Ginsberg SD, Malek-Ahmadi MH, Alldred MJ, Che S, Elarova I, Chen Y, Jeanneteau F, Kranz TM, Chao MV, Counts SE, Mufson EJ. Selective decline of neurotrophin and neurotrophin receptor genes within CA1 pyramidal neurons and hippocampus proper: Correlation with cognitive performance and neuropathology in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease. *Hippocampus.* 2019;29(5):422–439. doi: 10.1002/hipo.22802
- Fahnestock M, Shekari A. ProNGF and Neurodegeneration in Alzheimer's Disease. *Front Neurosci.* 2019;13:129. doi: 10.3389/fnins.2019.00129
- Nykjaer A, Lee R, Teng KK. Sortilin is essential for proNGF-induced neuronal cell death. *Nature.* 2004;427(6977):843–848. doi: 10.1038/nature02319

19. Moreno-Jimenez EP, Flor-Garcia M, Terreros-Roncal J. Adult hippocampal neurogenesis is abundant in neurologically healthy subjects and drops sharply in patients with Alzheimer's disease. *Nat. Med.* 2019;25(4):554–560. doi: 10.1038/s41591-019-0375-9
20. Shen LL, Manucat-Tan NB, Gao SH. The ProNGF/p75NTR pathway induces tau pathology and is a therapeutic target for FTLD-tau. *Mol. Psychiatry.* 2018;23(8):1813–1824. doi: 10.1038/s41380-018-0071-z
21. Peng SL. Signaling in B cells via Toll-like receptors. *Curr. Opin. Immunol.* 2005;17(3):230–236. doi: 10.1016/j.coi.2005.03.003
22. Murer MG, Yan Q, Raisman-Vozari R. Brain-derived neurotrophic factor in the control human brain, and in Alzheimer's disease and Parkinson's disease. *Prog. Neurobiol.* 2001;63:71–124. doi: 10.1016/s0301-0082(00)00014-9
23. Weinstein G, Beiser AS, Choi SH, Preis SR, Chen TC, Rhoda DV, Pikula AA, Wolf PA, DeStefano AL, Vasani RS, Seshadri S. Serum brain-derived neurotrophic factor and the risk for dementia: the Framingham Heart Study. *JAMA Neurol.* 2014;71(1):55–61. doi: 10.1001/jamaneurol.2013.4781
24. Bharani KL, Ledreux A, Gilmore A, Carroll SL, Granholm AC. Serum pro-BDNF levels correlate with phospho-tau staining in Alzheimer's disease. *Neurobiol. Aging.* 2020;87:49–59. doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2019.11.010
25. Xie B, Liu Z, Jiang L, Liu W, Song M, Zhang Q, Zhang R, Cui D, Wang X, Xu S. Increased Serum miR-206 Level Predicts Conversion from Amnesic Mild Cognitive Impairment to Alzheimer's Disease: A 5-Year Follow-up Study. *J. Alzheimers Dis.* 2017;55(2):509–520. doi: 10.3233/JAD-160468
26. Ng TKS, Ho CSH, Tam WWS, Kua EH, Ho RC. Decreased Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) Levels in Patients with Alzheimer's Disease (AD): A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int. J. Mol. Sci.* 2019;20(2). doi: 10.3390/ijms20020257
27. Nagahara AH, Wilson BR, Ivasky I. MR-guided delivery of AAV2-BDNF into the entorhinal cortex of non-human primates. *Gene Ther.* 2018;25(2):104–114. doi: 10.1038/s41434-018-0010-2
28. Hsiao YH, Chang CH, Gean PW. Impact of social relationships on Alzheimer's memory impairment: mechanistic studies. *J. Biomed. Sci.* 2018;25(1):3. doi: 10.1186/s12929-018-0404-x
29. Anderson-Hanley C, Barcelos NM, Zimmerman EA, Gillen RW, Dunnam M, Cohen BD, Yerokhin V, Miller KE, Hayes DJ, Arciero PJ, Maloney M, Kramer AF. The Aerobic and Cognitive Exercise Study (ACES) for Community-Dwelling Older Adults With or At-Risk for Mild Cognitive Impairment (MCI): Neuropsychological, Neurobiological and Neuroimaging Outcomes of a Randomized Clinical Trial. *Front Aging. Neurosci.* 2018;10:76. doi: 10.3389/fnagi.2018.00076. eCollection 2018.
30. Salinas J, Beiser A, Himali JJ, Satizabal CL, Aparicio HJ, Weinstein G, Mateen FJ, Berkman LF, Rosand J, Seshadri S. Associations between social relationship measures, serum brain-derived neurotrophic factor, and risk of stroke and dementia. *Alzheimers Dement (NY).* 2017;3(2):229–237. doi: 10.1016/j.trci.2017.03.001
31. Coelho FG, Vital TM, Stein AM. Acute aerobic exercise increases brain-derived neurotrophic factor levels in elderly with Alzheimer's disease. *J. Alzheimers Dis.* 2014;39(2):401–408. doi: 10.3233/JAD-131073
32. Stopa EG, Berzin TM, Kim S, Song P, Kuo-LeBlanc V, Rodriguez-Wolf M, Baird A, Johanson CE. Human choroid plexus growth factors: What are the implications for CSF dynamics in Alzheimer's disease? *Exp. Neurol.* 2001;167(1):40–47. doi: 10.1006/exnr.2000.7545
33. Hefti F, Weiner WJ. Nerve growth factor and Alzheimer's disease. *Ann. Neurol.* 1986;20(3):275–281. doi: 10.1002/ana.410200302
34. Kromer LF. Nerve growth factor treatment after brain injury prevents neuronal death. *Science.* 1987;9:235(4785):214–216. doi: 10.1126/science.3798108
35. Williams LR, Varon S, Peterson GM, Victorin K, Fischer W, Bjorklund A, Gage FH. Continuous infusion of nerve growth factor prevents basal forebrain neuronal death after fimbria fornix transection. *Proc. Natl. Acad. Sci USA.* 1986;83(23):9231–9235. doi: 10.1073/pnas.83.23.9231
36. Tuszynski MH. Growth-factor gene therapy for neurodegenerative disorders. *Lancet Neurol.* 2002;1(1):51–57. doi: 10.1016/s1474-4422(02)00006-6
37. Tuszynski MH, Sang H, Yoshida K, Gage FH. Recombinant human nerve growth factor infusions prevent cholinergic neuronal degeneration in the adult primate brain. *Ann. Neurol.* 1991;30(5):625–636. doi: 10.1002/ana.410300502
38. Koliatsos VE, Applegate MD, Knüsel B, Junard EO, Burton LE, Mobley WC, Hefti FF, Price DL. Recombinant human nerve growth factor prevents retrograde degeneration of axotomized basal forebrain cholinergic neurons in the rat. *Exp. Neurol.* 1991;112(2):161–173. doi: 10.1016/0014-4886(91)90066-l
39. Frick KM, Price DL, Koliatsos VE, Markowska AL. The Effects of Nerve Growth Factor on Spatial Recent Memory in Aged Rats Persist after Discontinuation of Treatment. *Journal of Neuroscience.* 1997;17(7):2543–2550. doi: 10.1523/JNEUROSCI.17-07-02543.1997
40. Eriksdotter Jönhagen M, Nordberg A, Amberla K, Bäckman L, Ebendal T, Meyerson B, Olson L, Seiger, Shigeta M, Theodorsson E, Viitanen M, Winblad B, Wahlund LO. Intracerebroventricular infusion of nerve growth factor in three patients with Alzheimer's disease. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 1998;9(5):246–257. doi: 10.1159/000017069
41. Громова ОА, Торшин ИЮ, Згода ВГ, Тихонова ОВ. Анализ пептидного состава «легкой» пептидной фракции церебролизина. *Журнал неврологии*

- и психиатрии имени С.С. Корсакова. 2019;119(8):75–83. doi: 10.17116/jnevro201911908175
- Gromova OA, Torshin IY, Zgoda VG, Tikhonova OV. An analysis of the peptide composition of a 'light' peptide fraction of cerebrolysin. *S.S. Korsakov Journal of Neurology and Psychiatry*. 2019;119(8):75–83. (In Russ.). doi: 10.17116/jnevro201911908175
42. Satou T, Itoh T, Tamai Y, Ohde H, Anderson AJ, Hashimoto S. Neurotrophic effects of FPF-1070 (Cerebrolysin) on cultured neurons from chicken embryo dorsal root ganglia, ciliary ganglia, and sympathetic trunks. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2000;107(11):1253–1262. doi: 10.1007/s007020070015
 43. Akai F, Hiruma S, Sato T, Iwamoto N, Fujimoto M, Ioku M, Hashimoto S. Neurotrophic factor-like effect of FPF1070 on septal cholinergic neurons after transections of fimbria-fornix in the rat brain. *Histol. Histopathol*. 1992;7(2):213–221.
 44. Громова ОА, Торшин ИЮ, Гоголева ИВ. Механизмы нейротрофического и нейропротекторного действия церебролизина при ишемии головного мозга. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2014;114(3–2):43–50.
 - Gromova OA, Torshin IYu, Gogoleva IV. Mechanisms of neurotrophic and neuroprotective effects of cerebrolysin in cerebral ischemia. *Zhurnal neurologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2014;114(3–2):43–50. (In Russ.).
 45. Gschanes A, Boado R, Sametz W, Windisch M. The drug cerebrolysin and its peptide fraction E021 increase the abundance of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter in brains of young and old rats. *Histochem. J*. 2000;32(2):71–77. doi: 10.1023/a:1004003008683
 46. Boado RJ, Wu D, Windisch M. In vivo upregulation of the blood-brain barrier GLUT1 glucose transporter by brain-derived peptides. *Neurosci. Res*. 1999;34(4):217–224. doi: 10.1016/s0168-0102(99)00056-5
 47. Rockenstein E, Mallory M, Mante M, Alford M, Windisch M, Moessler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin on amyloid-beta deposition in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2002;(62):327–336. doi: 10.1002/jnr.20818
 48. Rockenstein E, Torrance M, Mante M, Adame A, Paulino A, Rose JB, Crews L, Moessler H, Masliah E. Cerebrolysin decreases amyloid-beta production by regulating amyloid protein precursor maturation in a transgenic model of Alzheimer's disease. *J. Neurosci. Res*. 2006;83(7):1252–1261. doi: 10.1002/jnr.20818
 49. Xing S, Zhang J, Dang C, Liu G, Zhang Y, Li J, Fan Y, Pei Z, Zeng J. Cerebrolysin reduces amyloid-beta deposits, apoptosis and autophagy in the thalamus and improves functional recovery after cortical infarction. *J. Neurol. Sci*. 2014;337(1–2):104–111. doi: 10.1016/j.jns.2013.11.028
 50. Alvarez XA, Fernández-Novoa L, Sanpedro C, Lombarda V, Windisch M, Cacabelos R. Neuroimmunotrophic effects of Cerebrolysin in an animal model of hippocampal degeneration induced by B-Amyloid. In: *Vascular dementia* Monduzzi Editore, Bologna. 1999:233–237.
 51. Alvarez XA, Lombardi VR, Fernandez-Novoa L, Garcia M, Sampedro C, Cagiao A, Cacabelos R, Windisch M. Cerebrolysin reduces microglial activation in vivo and in vitro: a potential mechanism of neuroprotection. *J. Neural. Transm. Suppl*. 2000;59:281–292. doi: 10.1007/978-3-7091-6781-6_30
 52. Rockenstein E, Mante M, Adame A, Crews L, Moessler H, Masliah E. Effects of Cerebrolysin on neurogenesis in an APP transgenic model of Alzheimer's disease. *Acta Neuropathol*. 2007;113(3):265–275. doi: 10.1007/s00401-006-0166-5
 53. Hartbauer M, Hutter-Paier B, Skofitsch G, Windisch M. Antiapoptotic effects of the peptidergic drug cerebrolysin on primary cultures of embryonic chick cortical neurons. *J. Neural. Transm. (Vienna)*. 2001;108(4):459–473. doi: 10.1007/s007020170067
 54. Hutter-Paier B, Steiner E, Windisch M. Cerebrolysin protects isolated cortical neurons from neurodegeneration after brief histotoxic hypoxia. *J. Neural. Transm*. 1998;53:351–361. doi: 10.1007/978-3-7091-6467-9_31
 55. Zhang C, Chopp M, Cui Y, Wang L, Zhang R, Zhang L, Lu M, Szalad A, Doppler E, Hitzl M, Zhang ZG. Cerebrolysin enhances neurogenesis in the ischemic brain and improves functional outcome after stroke. *J. Neurosci. Res*. 2010 88(15):3275–3281. doi: 10.1002/jnr.22495
 56. Rockenstein E, Ubhi K, Trejo M, Mante M, Patrick C, Adame A, Novak P, Jech M, Doppler E, Moessler H, Masliah E. Cerebrolysin efficacy in a transgenic model of tauopathy: role in regulation of mitochondrial structure. *BMC Neurosci*. 2014;15:90. doi: 10.1186/1471-2202-15-90
 57. Panisset M, Gauthier S, Moessler H, Windisch M, Cerebrolysin Study Group. Cerebrolysin in Alzheimer's disease: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial with a neurotrophic agent. *J. Neural. Transm*. 2002;109(7–8):1089–1104. doi: 10.1007/s007020200092
 58. Верещагин НВ, Лебедева НВ, Суслина ЗА, Некрасова ЕМ, Соловьев ОИ, Пирадов МА. Легкие формы мультиинфарктной деменции: эффективность церебролизина. *Советская медицина*. 1991;(11):6–8.
 - Vereshchagin NV, Lebedeva NV, Suslina ZA, Nekrasova EM, Solovyov OI, Piradov MA. Mild forms of multi-infarct dementia: effectiveness of cerebrolysin. *Sov. Med*. 1991;(11):6–8. (In Russ.).
 59. Hetzel H, Niedermeyer E. Arousing effects of brain hydrolysate in hypoglycemic coma and their electroencephalographic appearance. *Arch. Psychiatr. Nervenkr. Z Gesamte Neurol. Psychiatr*. 1955;193(4):369–382. doi: 10.1007/BF00343137
 60. Rütther E, Ritter R, Apecechea M, Freytag S, Windisch M. Efficacy of the peptidergic nootropic drug

- cerebrolysin in patients with senile dementia of the Alzheimer type (SDAT). *Pharmacopsychiatry*. 1994;27(1):32–40. doi: 10.1055/s-2007-1014271
61. Rainer M, Brunnbauer M, Dunky A, Ender F, Goldsteiner H, Holl O, Kotlan P, Paulitsch G, Reiner C, Stössl J, Zachhuber C, Mössler H. Therapeutic results with Cerebrolysin in the treatment of dementia. *Wien Med. Wochenschr*. 1997;147(18):426–431.
 62. Селезнева НД, Колыхалов ИВ, Рощина ИФ, Жариков ГА, Гаврилова СИ. Применение церебролизина при деменциях альцгеймеровского типа. *Социальная и клиническая психиатрия*. 1997;1: 81–90. Selezneva ND, Kolykhalov IV, Roshchina IF, Zharikov GA, Gavrilova SI. The use of cerebrolysin in Alzheimer's type dementias. *Social and Clinical Psychiatry*. 1997;1: 81–90. (In Russ.).
 63. Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J. Psychiatr. Res.* 1975;12(3):189–198. doi: 10.1016/0022-3956(75)90026-6
 64. Герасимов НП. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование эффективности церебролизина при болезни Альцгеймера. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2000;2:35–40. Gerasimov NP. Double-blind placebo-controlled study of the efficacy of cerebrolysin in Alzheimer's disease. *Social and Clinical Psychiatry*. 2000;2:35–40. (In Russ.).
 65. Rosen WG, Mohs RC, Davis KL. A new rating scale for Alzheimer's disease. *Am. J. Psychiatry*. 1984;141(11):1356–1364. doi: 10.1176/ajp.141.11.1356
 66. Ruether E, Husmann R, Kinzler E, Diabl E, Klingler D, Spatt J, Ritter R, Schmidt R, Taneri Z, Winterer W, Koper D, Kasper S, Rainer M, Moessler H. A 28-week, double-blind, placebo-controlled study with Cerebrolysin in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Int. Clin. Psychopharmacol.* 2001;16(5):253–263. doi: 10.1097/00004850-200109000-00002
 67. McKhann G, Drachman D, Folstein M, Katzman R, Price D, Stadlan EM. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology*. 1984;34(7):939–944. doi: 10.1212/wnl.34.7.939
 68. Morris JC. The Clinical Dementia Rating (CDR): current version and scoring rules. *Neurology*. 1993;43(11):2412–2414.
 69. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Жариков ГА, Селезнева НД, Калын ЯБ, Рощина ИФ, Герасимов НП, Коровайцева ГИ. Долговременная терапия церебролизином с применением разных доз препарата при болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2003;(4):23–33. Gavrilova SI., Kolykhalov IV, Zharikov GA, Selezneva ND, Kalyn YaB, Roshchina IF, Gerasimov NP, Korovaitseva GI. Long-term therapy with cerebrolysin using different doses of the drug in Alzheimer's disease. *Psychiatry*. 2003;(4):23–33. (In Russ.).
 70. Гаврилова СИ, Колыхалов И.В, Селезнев ИИ, Рощина ИФ, Герасимов НП, Яриков ГА. Двойное слепое плацебо-контролируемое исследование влияния церебролизина на эффективность и переносимость дальнейшей холинергической терапии у больных болезнью Альцгеймера. *Социальная и клиническая психиатрия*. 2000;2:41–46. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Selezneva ND, Roshchina IF, Gerasimov NP, Jarikov GA. Double-blind placebo-controlled study of the effect of cerebrolysin on the efficacy and tolerability of further cholinergic therapy in patients with Alzheimer's disease. *Social and Clinical Psychiatry*. 2000;2:41–46. (In Russ.).
 71. Селезнева НД, Гаврилова СИ, Герасимов НП, Жариков ГА, Калын ЯБ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ, Рогов ЕИ, Рощина ИФ. Сравнительная эффективность холинергической, глутаматергической и нейропротективной терапии при болезни Альцгеймера. *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2002;4(6): 215–218. Selezneva ND, Gavrilova SI, Gerasimov NP, Zharikov GA, Kalyn YaB, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, Rogaev EI, Roshchina IF. Comparative effectiveness of cholinergic, glutamatergic and neuroprotective therapy in Alzheimer's disease. *Psychiatry and psychopharmacotherapy*. 2002;4(6):215–218. (In Russ.).
 72. Lawton MP, Brody EM. Assessment of older people: Self-maintaining and instrumental activities of daily living. *The Gerontologist*. 1969;9(3):179–186.
 73. Гаврилова СИ, Колыхалов ИВ, Коровайцева ГИ, Жариков ГА, Калин ИП, Селезнева НД. Генотип АпоЕ и эффективность нейротрофической и холинергической терапии при болезни Альцгеймера. *Журнал неврологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 2005;105(4):27–34. Gavrilova SI, Kolykhalov IV, Korovaitseva GI, Zharikov GA, Kalyn IB, Selezneva ND. ApoE genotype and efficacy of neurotrophic and cholinergic therapy in Alzheimer's disease. *Zhurnal nevrologii i psihiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2005;105(4):27–34. (In Russ.).
 74. Alvarez XA, Cacabelos R, Laredo M, Couceiro V, Sampedro C, Varela M, Corzo L, Fernandez-Novoa L, Vargas M, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Muresanu D, Moessler H. A 24-Week, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of Three Dosages of Cerebrolysin in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease. *European Journal of Neurology*. 2006;13:43–54. doi: 10.1111/j.1468-1331.2006.01222.x
 75. Mohs RC, Knopman D, Petersen RC, Ferris SH, Ernesto C, Grundman M. Development of cognitive instruments for use in clinical trials of antidementia drugs: additions to the Alzheimer's Disease Assessment Scale that broaden its scope: The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord*. 1997;11:13–21.

76. Galasko D, Bennett D, Sano M, Ernesto C, Thomas R, Grundman M, Ferris S. An inventory to assess activities of daily living for clinical trials in Alzheimer's disease. The Alzheimer's Disease Cooperative Study. *Alzheimer Dis. Assoc. Disord.* 1997;11(2):33–39.
77. Knopman DS, Knapp MJ, Gracon SI, Davis CS. The Clinician Interview-Based Impression (CIBI): a clinician's global change rating scale in Alzheimer's disease. *Neurology.* 1994;44:2315–2321. doi: 10.1212/wnl.44.12.2315
78. Cummings JL, Mega M, Gray K, Rosenberg-Thompson S, Carusi DA, Gombein J. The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology.* 1994;44:2308–2314. doi: 10.1212/wnl.44.12.2308
79. Gauthier S, Gelinas I, Gauthier L. Functional disability in Alzheimer's disease. *Int. Psychogeriatr.* 1997;9(1):163–165. doi: 10.1017/s1041610297004857
80. Lombardi VR, Windisch M, Garcia M, Cacabelos R. Effects of Cerebrolysin on in vitro primary microglial and astrocyte rat cell cultures. *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* 1999;21(5):331–338. doi: 10.1358/mf.1999.21.5.541910
81. Alvarez XA, Cacabelos R, Sampedro C, Aleixandre M, Linares C, Granizo E, Doppler E, Moessler H. Efficacy and safety of Cerebrolysin in moderate to moderately severe Alzheimer's disease: results of a randomized, double-blind, controlled trial investigating three dosages of Cerebrolysin. *Eur. J. Neurol.* 2011;18:59–68. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03092.x
82. Tuszynski MH, Thal L, Pay M. A phase 1 clinical trial of nerve growth factor gene therapy for Alzheimer disease. *Nat. Med.* 2005;11(5):551–555. doi: 10.1038/nm1239
83. Alvarez XA, Sampedro C, Cacabelos R. Reduced TNF-alpha and increased IGF-I levels in the serum of Alzheimer's disease patients treated with the neurotrophic agent Cerebrolysin. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2009;(12):867–872. doi: 10.1017/S1461145709990101
84. Alvarez XA, Alvarez I, Iglesias O, Crespo I, Figueroa I, Aleixandre J, Linares M, Granizo E, Garcia-Fantini M, Marey J, Masliah E, Winter S, Muresanu D, Moessler H. Synergistic Increase of Serum BDNF in Alzheimer Patients Treated with Cerebrolysin and Donepezil: Association with Cognitive Improvement in ApoE4 Cases. *Int. J. Neuropsychopharmacol.* 2016;19(6):1–6. doi: 10.1093/ijnp/pyw024
85. Gauthier S, Proaño JV, Jia J, Froelich L, Vester JC, Doppler E. Cerebrolysin in mild-to-moderate Alzheimer's disease: a meta-analysis of randomized controlled clinical trials. *Dement. Geriatr. Cogn. Disord.* 2015;39(5–6):332–347. doi: 10.1159/000377672

Сведения об авторах

Гаврилова Светлана Ивановна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделом гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Сафарова Татьяна Петровна, кандидат медицинских наук, отдел гериатрической психиатрии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

Information about the authors

Svetlana I. Gavrilova, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), Professor, Head of the Department of Geriatric Psychiatry, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0001-6683-0240>

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Tatiana P. Safarova, MD, PhD, Cand. of Sci. (Med.), Geriatric Psychiatry Department, FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-3509-1622>

E-mail: saftatiana@mail.ru

Авторы для корреспонденции/Corresponding authors

Гаврилова Светлана Ивановна/Svetlana I. Gavrilova

E-mail: sigavrilova@yandex.ru

Сафарова Татьяна Петровна/Tatiana P. Safarova

E-mail: saftatiana@mail.ru

Дата поступления 25.02.2021
Received 25.02.2021

Дата рецензии 13.03.2021
Revised 13.03.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-104-115>

УДК 616.89; 616.89-008.485

Понимание «чувства» и «самосознания» на рубеже XIX–XX века и концепция деперсонализации М. Лоэу

Пятницкий Н.Ю.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация

НАУЧНЫЙ ОБЗОР

Резюме

Цель: рассмотреть понимание феноменов «чувства» и «самосознания» в концепциях ряда ведущих европейских ученых второй половины XIX — начала XX в. **Метод:** анализ научных трудов H.R. Lotze, И.М. Сеченова, А. Bain, W. Wundt, G. Stoerring, Th. Lipps, K. Oesterreich, E. Краепелин и некоторых других. **Заключение:** если Th. Lipps, H.R. Lotze, W. Wundt и K. Oesterreich стремились к строгому разделению понятий «ощущения» и «чувства», то А. Bain, И.М. Сеченов, G. Stoerring четкого разграничения этих феноменов не проводили. В сознании и самосознании H.R. Lotze, И.М. Сеченов, А. Bain выделяли аффективную и мыслительную составляющие, Th. Lipps находил, что ядром самосознания являются прежде всего чувства, которые крайне разнообразны и сопровождают различные психические акты, в том числе и акт восприятия («чувство восприятия»). G. Stoerring обращал внимание на потерю чувства активности «Я» при деперсонализации, а австрийский психиатр и невролог М. Лоэу разработал концепцию «вездесущих» «чувств действия», существующих вне модальности «приятное–неприятное». Согласно концепции М. Лоэу, любой психический акт в норме сопровождается двумя «чувствами действия»: общим и специальным, в аномальном случае могут исчезать как оба чувства, так и только одно из них. Клиническое описание ослабления или потери «чувств действия»: «чувства импульса», «чувства восприятия витального ощущения», «чувства восприятия ощущений от органов чувств», «чувства процесса чувства», «чувства мышления» М. Лоэу осуществил «персонализированным» подходом на основе описаний русской пациентки. Деперсонализационные расстройства у этой пациентки М. Лоэу понимает как символический невроз, по S. Freud, и как психастению, по P. Janet. E. Краепелин, хотя и определял самосознание как чисто когнитивно-познавательный феномен, но деперсонализацию трактовал в качестве эмоционального расстройства, не исключая его на уровне ощущений в рамках легкой депрессивной фазы маниакально-депрессивного психоза. Концепция «чувств действия» М. Лоэу применима для понимания деперсонализационных расстройств не только в случае «невротической» деперсонализации, но и в случаях деперсонализационных явлений на фоне депрессивных и смешанных фазовых состояний.

Ключевые слова: деперсонализация; структура самосознания; феномен «чувства»; «чувства действия»; «чувство перцепции»; «чувство мышления».

Для цитирования: Пятницкий Н.Ю. Понимание «чувства» и «самосознания» на рубеже XIX–XX века и концепция деперсонализации М. Лоэу. *Психиатрия*. 2021;19(2):104–115. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-104-115>

Конфликт интересов отсутствует

Understanding of “Feeling” and “Self-Consciousness” on the Border of the XIX–XX Centuries and M. Loewy’s Concept of Depersonalization

Pyatnitskiy N.Yu.

FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russian Federation

REVIEW

Summary

The aim was to review the understanding of the phenomena of “feeling” and “self-consciousness” in the concepts of the leading European scientists at the second half of XIX — beginning of the XX centuries. **Method:** H.R. Lotze, I.M. Sechenov, A. Bain, W. Wundt, G. Stoerring, Th. Lipps, K. Oesterreich, E. Kraepelin and some others are analyzed. **Conclusion:** while Th. Lipps, H.R. Lotze, W. Wundt and K. Oesterreich were striving for strict differentiation of the notions of “sensations” and “feelings”, A. Bain, I.M. Sechenov, G. Stoerring were not following an efficient distinction of these phenomena. H.R. Lotze, I.M. Sechenov, A. Bain distinguished in the consciousness and self-consciousness the affective and intellectual components; Th. Lipps considered as the core of self-consciousness the feelings that were very manifold and accompanied different mental acts including the act of perception: “perceptions feeling”. G. Stoerring paid attention to the lack of the feeling of activity by depersonalization, and the Austrian psychiatrist and neurologist M. Loewy elaborated the concept of “ubiquitous” “action feelings” (Actionsgefuehle) that exist outside of “pleasure — displeasure” modality. According to M. Loewy’s concept every mental act is accompanied normally by two “feelings of act”: general and specific, in the abnormal case one or both of them may disappear. The clinical description of weakening or loss of the action feelings: impulse feeling, perception feeling of vital sensation, perception feelings of sensations

from organs of sense, "feelings of the feeling process", "thinking feeling", M. Loewy accomplished by "personalizing" approach to the account of one of his patient, Russian female student. M. Loewy considered the depersonalization disorders in this case as a symbolic neurosis according to S. Freud and as a psychasthenia according to P. Janet. Although E. Kraepelin defined self-consciousness as merely cognitive phenomenon he interpreted depersonalization as a kind of emotional disturbance including the disorders on the level of sensations in the frames of light depressive phase of the manic-depressive illness. The M. Loewy's concept of the "action feelings" can be applied not only for the understanding of "neurotic" depersonalization but also for depersonalization cases on the ground of depressive and mixed phase affective states.

Keywords: depersonalization; structure of self-consciousness; phenomenon of "feeling"; "action feelings"; "perception feeling"; "thinking feeling".

For citation: Pyatnitskiy N.Yu. Understanding of «Feeling» and «Self-Consciousness» on the Border of the XIX–XX Centuries and M. Loewy's Concept of Depersonalization. *Psychiatry (Moscow) (Psikhhiatriya)*. 2021;19(2):104–115. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-104-115>

There is no conflict of interest

Если во Франции на рубеже XIX–XX в. благодаря работам L. Dugas [1, 2], L. Dugas, F. Moutier [3, 4], Th. Ribot [5], P. Janet [6] на первый план выступило понимание деперсонализации как особого эмоционального расстройства, в немецкоязычной психиатрии с появлением «формальных» критериев сознания личности и трактовкой феномена деперсонализации К. Jaspers [7] возобладало «интеллектуалистическое» толкование [8] расстройств сознания «Я». При этом К. Oesterreich, единственный немецкоязычный автор, психолог и философ, на труд которого «Феноменология Я» [9] К. Jaspers счел нужным сослаться в главе «Сознание личности» (Persoenlichkeitsbewusstsein) «Общей психопатологии» [7], все же был сторонником понимания деперсонализации как эмоционального расстройства [9–12].

Первоочередную важность чувств для самосознания (Selbstbewusstsein) задолго до выделения феномена деперсонализации подчеркивал выдающийся немецкий врач, философ и психолог R.H. Lotze [13], возглавивший кафедру философии Геттингенского университета после J.F. Herbart. В монографии «Медицинская психология, или Физиология души» он отмечал, что «наше самосознание основывается на том, что мыслимое непосредственно чувствуется, это и отличает его от самосознания другого человека, в котором мы тоже признаем существование самосознания, как и нашего» (с. 499), «бесчувственный интеллект не поймет разницы между Я и не-Я» (с. 500). Так же полагал и тюрингенский философ и психолог Ch. Sigwart [14], утверждая, что «реальное ядро нашего существования, доходящее до сознания, составляют наши чувства и стремления, в то время как деятельность представлений является лишь общей формой, в которой мы наблюдаем отражение нашей жизни и отношений к окружающему миру» (с. 226).

Помимо значимости границ «Я», R.H. Lotze¹ [13] выделял важность и «телесных условий», «телесных чувств», общего чувства (Gemeingefuehl) для сознания «Я» (сопоставимого с «сенестезией» Th. Ribot [15]). Для понимания эмоциональной концепции выделенного впоследствии феномена деперсонализации важно и положение R.H. Lotze [13] о том, что «здоровье духовной жизни требует не только преобладания отчет-

ливости и порядка в последовательности представления, но и репродукции каждого содержания представления вместе с соответствующим чувством» (с. 501). Аспект эмоциональной подоплеку самосознания обнаруживается в философии и гораздо раньше, в текстах «Трактата о человеческой природе» (1739) D. Hume [16] и «Антропологии» (1798) I. Kant [17, 18], хотя концепции сознания «Я» этих авторов в психологической и психиатрической литературе для доказательства «аффективной основы» феномена деперсонализации обычно не привлекались. Так, D. Hume [16] пишет, что «мысль находит личную идентичность, отражая цепь прошлых перцепций, идеи которых **чувствуются** связанными вместе». I. Kant [17, 18] в «Антропологии» в главе о самосознании отмечает, что ребенок вначале только «**чувствует себя**», и лишь позднее, с развитием, начинает «**себя мыслить**» («Vorher fuehlte es bloss sich selbst, jetzt denkt es sich selbst» [17, с. 4]).

Несколько позднее, чем R.H. Lotze [13], выдающийся российский физиолог И.М. Сеченов [19, с. 245] в работе «Кому и как разрабатывать психологию?» говорит об «уме [понятийном мышлении] и чувстве» как о «двух основных формах самосознания» духовной сферы человека, при этом мышление представляет для И.М. Сеченова рефлекс с угнетенным концом, а аффект — с усиленным [19, с. 256]. В начале XIX в. J. Reil [20, с. 281], автор концепции «общего чувства», отмечал, что «сознание ведет к трем между собой различным видам изменений в нас: способности представлять, чувствовать и стремиться».

Необходимо отметить, что на рубеже XIX–XX в., когда стал выделяться феномен «деперсонализации», в области нормальной психологии понимание чувств, «эмоций», было неоднозначным. Так, A. Bain [21], крупнейший представитель английской школы психологии второй половины XIX в., оказавший влияние и на французскую психологию, подразделял все психические феномены на три класса: 1) чувство (sentiment); при этом эмоция, страсть, аффект являются синонимами чувства (включающего понятия удовольствие–неудовольствие и проч.); 2) воля — охватывает всякую активность, управляемую чувствами; 3) мышление, интеллект или познание (connaissance). А вот ощущения, восприятия, «впечатления» (sensations) A. Bain [21] относил частично к классу чувств, а частично — к классу мышления. Все три класса можно обозначить одним

¹ При этом H. Lotze [13] был спиритуалистом: «Я» для него означало «душу» (Seele).

словом: ум, сознание (conscience). Воля отличается от чувства, хотя и предполагает его; а мышление не является необходимо закрытым от сферы чувства и воли.

В качестве примеров чувств А. Bain [21, с. 3] приводит тепло, которое чувствуют на солнце, сладость меда, запах цветов, красоту пейзажа. К мышлению, познанию А. Bain [21] относит память, рассудительность, суждение, воображение. Сознание, ум имеет интеллектуальную и эмоциональную «сторону», причем эти стороны могут настолько сливаться друг с другом, что их не всегда удается разграничить. Мыслительные операции смешаны и с волей. А. Bain [21] упоминает и иное подразделение психических функций нервной системы шотландского физиолога W. Sharpey на четыре класса: ощущение (sensation), интеллект, эмоция и воля, но сам не считает нужным выделять ощущение как первичный феномен, поскольку полагает, что ощущение можно отнести либо к эмоции, либо к интеллекту. При этом А. Bain [21] предлагает заменить в популярной на то время теории J. Berkeley [22, 23] восприятия дистанции, величины и положения объектов посредством ассоциации «чувства» зрения и осязания² на аналогичную ассоциацию чувства зрения с локомоторными ощущениями. Подобное смешение понятий ощущения и чувства заметно и в понимании феномена «сенестезия». Изменения «сенестезии» по концепции Th. Ribot [15] обуславливали феномены «отчуждения «Я»» и являлись основой развития целого ряда психических расстройств. Известный английский психиатр Н. Maudsley [24] замечал, что сенестезия не является «эмоцией в полном смысле слова, а телесным ощущением» (с. 137). D. Hume [16] ставил чувства в один ряд с ощущениями. С. Stumpf [25], известный более по трудам в области психологии слухового восприятия, полемизируя с W. Wundt, утверждал, что многие психические феномены (боль, удовольствие) невозможно разделить на ощущения и чувства, и говорил об «ощущениях чувства» (Gefuehlsempfindungen). E. Meumann [26], другой выдающийся германский психолог и педагог, понимал чувства как «слияние телесных ощущений», G. Stoerring [27], врач и философ, бывший, как и E. Meumann, учеником W. Wundt, говорил о возможности слияния органов ощущений и чувств в аффекты, а шведский философ и психолог R. Lagerborg [28] не видел между ощущениями и чувствами принципиальной разницы («чувство — темное, незрелое ощущение»), полагая, что чувства являются предстацией ощущений, аффекты при дальнейшем развитии становятся ощущениями.

W. Wundt в «Основах физиологической психологии» [29] разделял ощущения (Empfindungen) и чувства (Gefuehle) как две основные формы «психических элементов», дополняющие друг друга части сознания. Ощущения служат выражением для элементов представлений, а чувства — для элементов эмоциональных движений. В общеупотребительной лексике

и художественной литературе слово «ощущение» используется в психологическом смысле чувства, и наоборот. Но в области физиологии и психологии W. Wundt [29] настаивает на принципиальном разделении этих понятий, отмечая, что физиология больше занималась изучением ощущений в качестве важнейших симптомов функционирования органов чувств, при этом некорректно называя некоторые ощущения чувствами: «чувство боли, мышечное чувство», что привело к смешению понятий соответственно общеупотребительной лексике. По W. Wundt [29], чувства от ощущений отличаются два фактора: собственное движение в противоположных направлениях (удовольствие—неудовольствие) и общая родственность чувств, касающихся полностью отклоняющихся объективных содержаний ощущения, когда различные ощущения связываются сопровождающими их чувствами («холодные и теплые краски», «резкие и чистые тона» и проч.). Ощущения W. Wundt [29] называет объективными, а чувства — субъективными элементами душевной жизни³. K. Oesterreich [9] дифференцирует чувства и ощущения на том основании, что чувства всегда являются «состояниями «Я»», а ощущения обладают объективным характером, «не принадлежащим «Я»» (с. 14). Локализацию чувств K. Oesterreich [9] полагает ошибкой суждения, подобно тому как D. Hume [16] полагал сознание единства и идентичности «Я» не первичными феноменами, а результатом действия воображения. Тот факт, что в учебниках по психиатрии и нервным болезням больные нередко локализуют тревожные состояния в определенных частях тела: в области головы, сердца, K. Oesterreich [9, с. 90] объясняет тем, что чувство страха соединяется с очень интенсивными телесными ощущениями, что и создает обманчивую локализацию: «везде, где наблюдается локализация, кроме наличия аффекта, можно доказать аномальные ощущения в определенной части тела».

R. H. Lotze [13] и в особенности Th. Lipps [31, 32] строго различали ощущения и чувства. Для R. H. Lotze [13] содержание ощущения — это предмет «равнодушного» восприятия, в то время как чувства, как относящиеся к телесным впечатлениям, так и «интеллектуальные», связанные с представлениями, всегда состояния некоего «удовольствия—неудовольствия». Для Th. Lipps [31, 32] ощущения имеют локализацию, чувства ею не обладают. Ощущения являются «предметным» содержанием сознания, чувства — содержанием «Я» или «Я»-качествами. Единство «Я» проявляется в создании связи между содержаниями сознания. Непосредственное сознание «Я», согласно Th. Lipps [31], — это чувство «Я» (Ich-Gefuehl). Чувство «Я» — это первичное «Я» и ядро всякого сознания. Как в каждом ощущении есть предметность, так в каждом чувстве есть «Я». В другой работе Th. Lipps [32] называет чувство «Я» «основным чувством» (Grundgefuehl). Th. Lipps [31] предпочитает

² На самом деле понятие осязания у J. Berkeley [22, 23] включает не только чувство прикосновения, но и мышечный и двигательный компоненты.

³ Однако в «Очерках по психологии» годом раньше W. Wundt [30] подчеркивал, что субъективные и объективные составляющие сознания различить невозможно.

говорить о «реальном “Я”», вместо которого в психологии принято употреблять абстрактное понятие «сознание». Он упрекает современную ему психологию в «мифологизации сознания», так, например, понятие «коллективное сознание» вполне соответствует старому представлению о «всеобщей» или «мировой» душе (Weltseele). К «мифологии сознания» Th. Lipps относит понятия «сверх- и подсознания», расщепления сознания, альтернирующего сознания. Эти термины, с точки зрения Th. Lipps [31], лишь обозначают, что «наряду с рядом психических процессов происходит другой ряд относительно независимых психических процессов». Когда говорят о том, что одно сознание не может «вспомнить» о другом, это означает не более того, что индивидуум, находясь в одном состоянии, не может вспомнить переживания из своего другого состояния.

Th. Lipps [33] стоит на позициях признания бесконечного многообразия чувств. Так, например, он отмечает, что восприятие (перцепция) объектов сопровождается «чувством перцепции», апперцепция (восприятие с направленным вниманием) — «чувством апперцепции»; также типичны противоположные чувства: чувство свободы и чувство связанности, чувство «быть определяемым» и «быть определяющим», чувство активной и пассивной апперцепции и т.п. Отношение «Я» и наблюдаемого собственного образования фантазии сопровождается чувством «предметной субъективности», отношение к независимому от «Я» предмету — «чувством действительности» (Wirklichkeitsgefuehl), последнее чувство имеет отношение как к воспринимаемым предметам, так и к воспоминаниям.

Однако австрийский психиатр и невролог М. Loewy [34] в своей оригинальной концепции деперсонализационных расстройств, которая, как и концепции L. Dugas [1, 3, 4] и K. Oesterreich [9–12], основой деперсонализации полагала эмоциональные расстройства, обратился не к концепции чувства и «сознания “Я”» Th. Lipps [31–33], а к концепции расстройств сознания «Я» другого германского философа и психолога G. Stoerring [27]. G. Stoerring [27], как и Th. Ribot [5, 15] и F. Raymond, P. Janet [35] во Франции, обращался к описаниям больных М. Krishaber [36] для построения своей концепции расстройств сознания «Я». При этом G. Stoerring [27] видел причины расстройств сознания «Я»: 1) в изменении сознания собственного тела; 2) в потере «чувства активности “Я”», 3) в изменении сознания способности восприятия и способности воспоминания; 4) в расстройстве понимания настоящего «Я»-состояния как последнего звена в последовательной непрерывной цепи процессов сознания «Я» (что, согласно G. Stoerring [27], в норме обуславливает идентичность самосознания).

М. Loewy [34] особое внимание обратил на выделяемое G. Stoerring [27] чувство активности «Я»⁴. При этом М. Loewy разделял понятие «деперсонализация»

и «выпадение или снижение так называемого чувства активности», поэтому представляемый собственный клинический случай он психопатологически определил как «выпадение или снижение чувства активности частично совместно с деперсонализацией, частично без явлений деперсонализации». М. Loewy [34] рассматривал понятия «потери сознания личности, самосознания, сознания “Я”» или «потери “Я”» как клинически идентичные и соответствующие состоянию, в котором больные сомневаются в собственном существовании, объясняя, что не знают, существуют они или нет, или определяют себя «несуществующими». Также характерными являются высказывания больных о том, что они кажутся себе чуждыми, отчужденными, измененными.

«Потерю чувства активности» больные описывают так, что они будто бы «не двигаются или двигаются как автоматы, не думают, не чувствуют», но при этом бросается в глаза, что движения, мысли и, частично, чувства у больных присутствуют. Больные не отрицают этого факта, но оспаривают собственное «содействие» в этом процессе, свою «активность». Они не чувствуют того, что они сами действуют и думают. Как подмечает М. Loewy [34], у таких больных не столько теряются «тона чувств при восприятии», сколько наблюдается потеря чувства активности в целом, «во всей сфере происходящего в психике». Им недостает «чувства психической деятельности» (Gefuehl psychisch taetig zu sein), соответствующего «чувству активности “Я”» G. Stoerring [27]. М. Loewy вводит как еще более подходящее выражение этого чувства понятие «чувство действия» (Aktionsgefuehl). Помимо общего «чувства действия» М. Loewy [34] выделяет и его различные специальные формы, присутствующие относительно независимо наряду с общим чувством действия при том или ином психическом акте. К этим специальным формам он относит «чувство импульса» (Impulsgefuehl): чувство действия при импульсах движения; «чувство инициативы» (Initiativegefuehl): чувство действия, становящееся отчетливым при принятии решения, выборе. Таким образом, согласно концепции М. Loewy [34], психический акт сопровождается в норме двумя «чувствами действия»: общим и специальным, в случае аномалии могут исчезать как оба, так и только одно из «чувств действия». В отличие от М. Krishaber [36], полагавшего, что он выделяет особую целостную клиническую картину и даже новую нозологическую единицу: «церебро-кардиальную невропатию», существенной чертой которой является «отчуждение “Я”», М. Loewy [34] подчеркивал, что состояние пациентов «с сомнением в собственном существовании» не представляет единой «закрытой» клинической картины, а деперсонализационные расстройства могут быть сопутствующими проявлениями различных заболеваний, и корректнее было бы определять их понятием синдрома, при этом отдельные компоненты синдрома очень вариабельны. Лишь меньшая часть пациентов с синдромом деперсонализации и потерей чувства

⁴ Следует отметить, что ранее G. Stoerring [27] чувство активности «Я» упоминал W. James [37], а В.Х. Кандинский [38] подчеркивал значение «чувства внутренней активности» при различных психических актах.

активности «Я», с точки зрения М. Loewy [34], являются «душевнобольными». Все относимые к этой категории собственные пациенты М. Loewy [34] страдали картиной «меланхолии» или, по номенклатуре Е. Краепелин [39], депрессивной фазой маниакально-депрессивного психоза. М. Loewy [34] также находил, что у некоторых из его пациентов с деперсонализацией к симптомам депрессивной фазы «примешивались» маниакальные черты.

Деперсонализационный синдром встречался и при приступах джексоновской сенситивной симптоматической эпилепсии, вызванной опухолью мозга, некоторое время сохраняясь в приступах и после удаления опухоли. Но большинство пациентов с синдромом деперсонализации, согласно М. Loewy [34], относились к группе «нервных» и страдали неврастеническими и навязчивыми расстройствами. Поскольку «раздражительная слабость» обнаруживалась у них преимущественно в психической области, М. Loewy полагал их практически соответствующими описанию психастении Р. Janet [6]. При этом М. Loewy отмечал, что явления деперсонализации и потери «чувств действия» способны главенствовать в картине психастении, делая другую психастеническую симптоматику незаметной. Деперсонализационный синдром может развиваться как остро, так и хронически и длиться от нескольких минут до многих лет.

Для тщательного исследования расстройства «чувства активности» М. Loewy [34] предпочитает обратиться не к группе больных, а к одному случаю деперсонализации. Следует отметить, что, хотя внимание отечественных психиатров к феномену деперсонализации обозначилось позднее французских и немецкоязычных авторов [40], больная с деперсонализацией, описанная М. Loewy, оказалась нашей соотечественницей (с немецкой фамилией), находившейся за рубежом лишь временно, на обучении, так что в основу одной из наиболее интересных и структурированных концепций деперсонализации немецкоязычной психиатрии легли переживания, изложенные русской пациенткой. Она наблюдалась у М. Loewy в течение месяца в 1904 г. в Мариенбаде и десять дней в 1906 г. в Праге. Двадцатидвухлетняя русская студентка философского факультета, хорошо говорившая на немецком, обратилась амбулаторно впервые в августе 1904 г. М. Loewy [34] отмечал, что она ведет себя спокойно, упорядоченно, отвечает на вопросы без задержек, а на сложные философские вопросы — со знанием дела. Внешне крепкого сложения, с бледной кожей (за счет малокровия) и некоторой пастозностью, с «лимфатическим» габитусом. Она упомянула о том, что в 19-летнем возрасте с ней произошел некий «инцидент» (о котором пациентка первоначально отказалась рассказывать), подтолкнувший ее к занятиям философией. М. Loewy пояснил, что обычно «нервные» почти исключительно заняты следующими темами: «существует ли душа и жизнь после смерти», «есть ли возмездие», «обладает ли человек свободной волей», «есть ли бог», и ее случай мог иметь

отношение к подобной тематике. Об этом «инциденте» пациентка рассказала при повторном обращении в 1906 г. Оказалось, что ее любимый учитель гимназии покончил жизнь самоубийством, причем выпил кислоту и умер на ее глазах в классе (не зная, что там присутствует его ученица). И ее болезнь, как она полагает, началась после этого случая. У нее стали развиваться «приятные, неприятные и равнодушные состояния», а также «сны наяву» и «провидческие» сны. Годом позже появился навязчивый счет домов, деревьев, букв в словах (аритмомания), навязчивое стремление переставлять буквы в словах. Последние полтора года перед засыпанием она стала видеть пейзажи, предметы, фигуры в виде рисунков с тремя контурами (черно-желтый, внешний контур синий), это явление М. Loewy [34] полагал психопатологически правильнее определить «псевдогаллюцинациями», а не «гипнагогическими галлюцинациями». Также последние полтора года периодически приступообразно чувствовала запах роз, фиалок, «металла» или металлический привкус во рту (галлюцинации запаха и вкуса); на фоне «неприятных состояний» порой видела белые образы, проплывающие мимо и растущие (зрительные галлюцинации). Последний год слышит «оклики» по имени, произведенные неизвестными ей мужским или женским голосом, иногда слышит и произнесенное «нейтральное» слово, например «дом». На улице незнакомые люди смотрят на нее, обсуждают шепотом, находят несимпатичной, насмеваются над ней (бред нахождения под наблюдением, бред отношения). М. Loewy обращает внимание на то, что его больная не реагирует на все эти явления «по-бредовому», она их просто «регистрирует» без дальнейших болезненных последствий. Бред отношения у своей пациентки М. Loewy [34] относит к «физиологическим» идеям отношения, «физиологическому бреду отношения», по С. Wernicke [41, 42], возможному «у здоровых и невротиков». Следует особо подчеркнуть, что М. Loewy отделяет «невроты» и, в частности, «психастению» Р. Janet [6] от душевных болезней, и обращает внимание на то, что идеи отношения, визуальные и слуховые галлюцинации по сравнению с «психастеническими проявлениями болезни» у пациентки держались недолго («основное состояние пациентки — психастенический невроз»); впоследствии по ее письму от 1907 г. М. Loewy [34] делает вывод, что она полностью поправилась (болезнь в общей сложности длилась шесть лет).

Всем мысленным, волевым и чувственным актам пациентки, по М. Loewy, оказывается присуща одна черта: при том, что пациентка воспринимает эти акты и понимает, что они происходят «в ней и с ней», она не признает, что она является «производителем этих актов», при этом сама пациентка очень характерно выражается, что «не чувствует себя» производителем. Она характеризует себя как «безучастного зрителя, автомат, как безжизненную, бесчувственную, с отсутствием мыслей и т.п.». М. Loewy [34] определяет «недостающее X» у пациентки как «чувство» на основе

анализа нескольких различных форм его выражения. В приятных и неприятных состояниях больная знала, что двигается, но было «чувство», что ее тело является «формой», которая двигается механически: ей не доставало «чувства собственного участия в движениях», «чувства активности», а именно: «чувства импульса». Чувство импульса сопровождает не мышечное выполнение движения, и не представление о нем, а направленную на выполнение движения волю» (не хватает только чувства, поскольку сами импульсы остаются). Чувство собственной активности при произвольном движении, «чувство импульса» состоит не только в чувстве принадлежности нам этого движения, но и в чувстве воли к этому движению: а пациентка не чувствует, что она совершает движение. В периоды своих «неприятных» состояний она сообщала, что знает, что ее тело существует, но она его «не чувствует» и не знает, ее это тело или нет. Это означает, что «витальное ощущение» (Vitalempfindung) не исчезает, но отсутствует «момент, составляющий чувство тела не само по себе, а для больной». Отсутствует чувство, относящееся не к содержанию ощущения (приятное–неприятное), а к процессу ощущения: «чувство восприятия витального ощущения». Отсутствием или ослаблением «чувства восприятия» ощущений от различных органов чувств (Perzeptionsgefuehl, ранее такое чувство выделял Th. Lipps [33]) М. Loewy [34] объясняет сообщения пациентов с деперсонализацией об ином тоне собственного и чужих голосов, о как будто «белой пелене» перед различным цветом, о «нечувствительности» при касаниях (при том, что само тактильное ощущение не страдает). Таким образом, полную реальность объекта гарантирует чувство восприятия (Wahrnehmungsgefuehl) ощущений от различных органов чувств, реальное существование собственного тела — чувство восприятия витального ощущения.

В неприятных и «равнодушных» состояниях пациентка утверждает, что «у нее нет мыслей», хотя со стороны в диалоге очевидно, что они у нее присутствуют. При возражении она отмечает, что думает «механически», у нее не остается материала для обдумывания, она читает и «может понять, но не понимает прочитанного». Эти явления объясняются тем, что у больной отсутствует чувство психического действия, «чувство мышления» (Denkgefuehl). При этом больная продолжает учебу, правильно пишет и изъясняется. Но теряется «убедительность силы мышления». Утверждение пациентки о том, что она ничего не понимает, в то время как она объективно полна понимания и критична, обусловлено именно этой потерей. Она не забывает того, что прочитала, но ей кажется, что она и вовсе не читала обсуждаемых строк. Согласно М. Loewy [34], содержание мышления сохраняется, но недостает «чувства действия» (Aktionsgefuehl), относящегося к процессу мышления, за счет чего вторично повреждается содержание мышления: уверенность и сила убедительности. Аналогичным образом при недостатке «чувства восприятия», относящегося к процессу ощущений,

вторично страдает и содержание ощущений: понижается их реальность в сознании.

И в «приятных», и в «неприятных» состояниях пациентка жалуется на потерю чувств, хотя в приятном состоянии она говорит о том, что счастлива, радуется тому, что все ясно понимает, а в неприятном отмечает страх, усиливающийся к ночи. Это явление объясняется тем, что у нее отсутствуют не чувства, а лишь в норме сопровождающее чувства «чувство действия». М. Loewy обозначает «чувство действия» процесса чувства «чувством чувства» (Fuehlgefuehl).

М. Loewy [34] структурно подразделяет три вида психических состояний пациентки следующим образом:

- 1) в «приятных» состояниях пациентка не чувствует, а лишь понимает свое существование как духовное, «чувствует лишь душу», а «знание» о теле отсутствует: по М. Loewy, «чувство восприятия» — негативное, «знание» о духе — позитивное; такое состояние сопровождается отсутствием «чувства перцепции витального ощущения», а также «чувства импульса», «чувства чувства» и «чувства восприятия» [33] ощущений органов чувств;
- 2) в «неприятных» состояниях отсутствует чувство самости (Selbstgefuehl), есть сомнение в собственном существовании, соответственно, «знание» о теле негативное, «знание» о духе также негативное, что обуславливается отсутствием «чувства перцепции витального ощущения», отсутствием «чувства чувства» и, в особенности, **отсутствием общего чувства психического действия**, следствием чего и становится собственно «деперсонализация»;
- 3) в «равнодушных» состояниях позитивное знание о теле, негативное знание о духе: М. Loewy основным моментом в этом полагает отсутствие «чувства чувства» — отсутствие чувства мышления (Denkgefuehl) при сохранном «чувстве перцепции витального ощущения», сохранном чувстве тела.

Во всех трех «формах» различных состояний пациентки оказывается затронут «чувство чувства», что, согласно М. Loewy [34], указывает на его значительную роль в деперсонализации. Другие авторы [1, 3, 4, 6, 9–12] объясняли потерю самосознания и отчуждение окружающего мира потерей чувственных тонов, заторможенностью чувств. Однако, поскольку М. Loewy понимает феномен деперсонализации существенно уже: как непереносимое сочетание сомато- и аутопсихической деперсонализации [41, 43], одной потери «чувства чувства» для его развития недостаточно, для формирования деперсонализации требуется также недостаточность «чувства мышления», недостаточность общего «чувства психического действия». Таким образом, М. Loewy дифференцировал обобщенное «чувство активности» G. Stoerring [27], связанное с различными компонентами самосознания, на различные «чувства

действия» (мышления, чувства, восприятия). Недостаточность или отсутствие этих «чувств действия» и объясняет отрицание пациентами с деперсонализацией своей способности мыслить, чувствовать, воспринимать.

Псевдореминисценции пациентки (*déjà vu* французских авторов)⁵: как будто она уже видела впервые увиденный пейзаж, уже слышала новую музыку, а также ее сообщения о том, что многое из того, что она видит в реальности, она уже видела во сне, эпизодически возникающие и вне вышеописанных трех видов состояний, М. Loewy объясняет временной потерей «чувства восприятия», сопровождающего ощущения органов чувств. Содержание ощущения приходит в сознание, но недостает познания того, что это произошло в настоящий момент, не познается того, что это содержание является новым. Псевдореминисценции, обусловленные потерей «чувства восприятия», могут касаться не только отдельных представлений, но и целых ситуаций и даже ряда ситуаций с длительностью до нескольких дней. Но в них отсутствует и определенность в том, что содержание ощущений относится к старым воспоминаниям, поскольку тогда восприятие ложно обозначалось бы воспоминанием (G. Stoerring [27] объяснял псевдореминисценции «неопределенностью восприятия»).

При действительных воспоминаниях у пациентки, как и у нормальных людей, возникает «чувство действия» для воспоминания, репродукции. Иногда «чувство репродукции» может отсутствовать и у нормальных людей, в этих случаях действительное воспоминание не узнается. Жалобы пациентки на плохую память в «неприятных» состояниях М. Loewy объясняет не отсутствием «чувства репродукции», а тем, что содержаниям восприятия вторично недостает полной реальности из-за потери «чувства восприятия» и «чувства мышления».

При этом М. Loewy с готовностью применяет свою концепцию «чувств действия» для объяснения и других психопатологических феноменов, с нашей точки зрения, не совсем оправданно. Так, «аутохтонные идеи» [41, 42], «звучание мыслей» (*Gedankenlautwerden* [44]), «двойное мышление» (*Doppeldenken* [45]), феномен «вкладывания мыслей» (или «мысленного внушения» [38]) у душевнобольных (напомним, что к этой категории русскую пациентку с деперсонализацией ее врач не относит) М. Loewy [34] пытается объяснить отсутствием «чувства репродукции» и «чувства мышления», не исключая возможности аналогичного объяснения происхождения галлюцинаций и псевдогаллюцинаций «очерченными» (*zirkumschrieben*) отсутствием отдельных «чувств действия». С другой стороны, привлечение М. Loewy отдельных недостающих «чувств действия» для объяснения некоторых феноменов нормальной психологии, например объяснение оставшихся незамеченными впечатлений отсутствием

«чувства восприятия» и «чувства мышления», ослабление «чувства восприятия» при рассеянности и погруженности в одну проблему, представляется трудно опровержимым.

Впечатление «полной» реальности, по М. Loewy [34], создает «чувство перцепции» [33]: чувство действия при процессе восприятия. В концепции М. Loewy общее «чувство мышления» является таким же «вездесущим» в духовной области, как «витальное ощущение» — в телесной. Основная функция общего «чувства действия» — произведение самосознания, знания о происходящем в духовной области. Однако в отличие от витального, или органного, ощущения у общего чувства действия нет непосредственного отношения к пространству, отсутствует «чувственное качество содержания ощущения». Ощущения имеют пространственность (локализацию) и обладают чувственным содержанием. «Чувство мышления» является, согласно М. Loewy [34], основной формой сознания нашей активности (по D. Hume [46], поток мышления создает обманчивую «идентичность» сознания «Я»). «Чувства действия» не представляют волевые акты: так, например, русская пациентка М. Loewy и в состояниях с отсутствием «чувства мышления» продолжает желать и стремиться. Группа «чувств действия» отличается формой «заинтересованности» в психическом действии как таковом, независимо от его содержания. Также М. Loewy [34] полагает, основываясь на психогенных аспектах в истории болезни своей пациентки, что деперсонализация и расстройство «чувств действия» представляют собой особую форму болезненной переработки переживаний, «символизацию», по S. Freud, J. Breuer [47], «спасение в болезни». М. Loewy пытается придать психологически понятный смысл различным состояниям пациентки: так, «приятные» состояния, развившиеся у нее через 2–3 месяца после самоубийства любимого учителя, с чувством «освобождения от тела» и переживанием себя как «чистого духа» он трактует как исполнение желания пациентки быть так же, как и ее учитель, «освобожденной от тела». «Неприятные» состояния с потерей «чувства самости» и сомнением в собственном существовании М. Loewy понимает как символ смерти ее учителя и сомнения пациентки в существовании души. Пациентка справляется с болезнью, символизирующей пережитое в ее жизни страдание, по прошествии шести лет. Деперсонализация у пациентки, согласно М. Loewy [34], представляет собой высший пункт «отказа» от жизни; а все состояния, «этапы» болезни пациентки характеризуются различной комбинацией «выпадений» чувств действия. На заключительном этапе «возвращения к жизни» восстанавливается чувство перцепции витального ощущения и сознание тела, в то время как «чувство мышления» и «чувство чувства» еще отсутствуют, что соответствует «равнодушному» состоянию. Деперсонализацию М. Loewy [34] понимает как продукт «символического невроза» (*Symbolneurose*), что сопоставимо с трактовкой деперсонализации как

⁵ В значении, равном псевдореминисценциям, употребляются термины «парамнезии», «редуплицированный обман воспоминания» или «обман узнавания» (*Wiedererkennungstaeuschung*) [27].

«защиты “Я”», по L. Dugas, F. Moutier [3]. M. Loewy [34] называет деперсонализацию «вентилем безопасности» для находящегося под слишком высоким напряжением «парового котла», в особенности если не происходит забывания благодаря «вытеснению» (*Verdraengung*): выигрывается время; чувства и мышление отвлекаются болезненными симптомами от переживания страдания, а «выиграть время — выиграть все». При этом M. Loewy не исключает, что если невротическая деперсонализация идет по пути «выключения» «чувств действия», то эпилептическая и, возможно, меланхолическая деперсонализация следуют другой схеме. В описанном С. Wernicke [41] случае истерического аутопсихоза с «примесью» соматопсихоза, приведенного С. Wernicke как пример «расстройства идентификации комплекса сознания личности в узком смысле и как ощущения единства» [41, с. 306–310], M. Loewy [34] склонен видеть «фрейдовские» корни и объяснять происхождение деперсонализации (сам С. Wernicke этим термином не пользовался) символизацией, т.е. объяснять и психоз тем же невротическим механизмом. Хотя С. Wernicke [41] отмечал, что «собственно истерические стигмы» — расстройства чувствительности, обмороки в рассматриваемом им случае «расстройства сознания личности» — отсутствовали, он оказался одним из первых авторов, кто подметил возможность деперсонализации при истерии (а не только при «психастении» Р. Janet [6]). Представленный позднее O. Foerster [48] (из клиники под руководством С. Wernicke) случай соматопсихоза с «гипо- или афункцией сознания телесности» станет классическим в описаниях деперсонализации немецкоязычной литературы, однако объяснение деперсонализации в нем было сенсуалистическим: дефект восприятия за счет отсутствия «органных ощущений» или «недостаточность актов восприятия за счет соматопсихических расстройств». Для объяснения деперсонализационных феноменов O. Foerster [48] обратился к теории E. Storch [49], связывающей сознание и мышечную функцию⁶. Представления, по E. Storch [49], содержат миопсихический (мышечно-психический) компонент, при его дефекте исчезает их живость и отдельные представления превращаются в «темные тени». Неполноту «чувства реальности» психастеников [6] и нередко «недостаточность чувства действительности» у больных меланхолией E. Storch [49] объяснял диссоциацией «миопсихики» и «патопсихики»: специфического чувственного содержания восприятия и соответствующих «органных ощущений» (*Organgefuehlen*).

Следует отметить, что в отечественной работе В.Ю. Воробьева [51] по юношеской шизофрении, протекающей с преобладанием явлений деперсонализации, упоминалась концепция «депрессивной» деперсонализации E. Kraepelin [52, 39], в то время как в более современной монографии M. Sierra [53], в которой

приводились самые разнообразные трактовки феномена деперсонализации, точка зрения E. Kraepelin [52, 39] незаслуженным образом оказалась непредставленной. Возможно, это произошло потому, что E. Kraepelin обратился к понятию «деперсонализации» лишь в 8-м, последнем прижизненном издании руководства [52, 39], хотя проблему самосознания систематически анализировал в разделе «Общей психиатрии» [54, 55] и в предыдущих изданиях знаменитого руководства.

Определение «самосознанию» (*Selbstbewusstsein*) E. Kraepelin [54, 55, 52] дает следующее: «Это сумма всех представлений, из которых складывается образ нашей телесной и духовной личности. Эта группа представлений создает стойкий фон нашей душевной жизни». Искажения самосознания, согласно E. Kraepelin в 6-м издании руководства [54], — очень частые расстройства, и наиболее важные их формы — бредовые. E. Kraepelin рассматривает во всех названных изданиях «Руководства по психиатрии» расстройства самосознания вне рубрики эмоциональных расстройств, в расстройствах «деятельности рассудка», т.е. трактуя их в первую очередь как когнитивные, или «интеллектуалистические», хотя и отмечает в 6-м издании [53], что печальное или тревожное настроение также ведет к «обострению болезненного стремления относиться к собственному “Я” все события в окружающем».

В 7-м издании учебника, сохраняя то же определение самосознания, в расстройствах самосознания E. Kraepelin [55] уже рассматривает и потерю единства личности, «расщепление» (*Spaltung*) самосознания, наблюдающееся в норме иногда в сновидениях, а в случаях психической болезни в виде галлюцинаций, подчеркивая, что особенно отчетливо такое расщепление самосознания наблюдается при *dementia praecox*, при которой сознание собственной измененности обычно оказывается обусловлено «воздействиями извне». При истерии также встречается расщепление самосознания, «исключающее отдельные области тела» из общих связей с сознанием личности. В расстройствах самосознания E. Kraepelin [55] помещает и «двойное сознание», или альтернирующее (*doppeltes Bewusstsein*). При циркулярных депрессиях E. Kraepelin [55] находит расстройства самосознания частыми и отчетливыми, при меланхолиях, несмотря на порой бредовое преобразование окружающего, обычно очень мало выраженными.

В 8-м издании руководства в «Общей психиатрии» E. Kraepelin [52] отмечает, что есть и такие бредовые представления, которые мало меняют самосознание (бред при алкогольных психозах), и впервые в руководстве говорит о «своеобразном, мучительном расстройстве» самосознания, нередко встречающемся при циркулярных депрессивных состояниях: «деперсонализации», ссылаясь при этом на работы двух авторов: A. Pick [8] и K. Oesterreich [10]. Пытаясь объяснить феномен деперсонализации, E. Kraepelin не отвергает сенсуалистической позиции: «По-видимому, речь идет об общем изменении ощущений, идущих от тела и от

⁶ Ранее знаменитый русский физиолог И.М. Сеченов (1863) все внешние проявления мозговой работы, т.е. выражения психической деятельности, сводил лишь к мышечному движению (50, с. 71).

протекающих душевных процессов» [52, с. 334], в отличие от К. Oesterreich, понимавшего деперсонализацию исключительно как эмоциональное расстройство. В описании деперсонализации Е. Краепелин [52] говорит о потере «чувства принадлежности» собственного тела, так что больной представляет себя как «автомат» или «статую», звучание голоса, черты лица в зеркале являются для него «чуждыми»; отмечает «тенеобразные» представления и восприятия, «не пробуждающие чувство действительности». Особенно, с точки зрения Е. Краепелин [52], обращает на себя внимание «потеря чувства внутренней деятельности», отсутствует «сознание хотения», мысли приходят и уходят без всякого собственного содействия. Больной чувствует себя безучастным зрителем, вне внутренней связи с собственным восприятием и действием. Болезненные состояния деперсонализации, как предполагает Е. Краепелин, дают картину «внутренней заторможенности», которая типична для циркулярных депрессий.

Четырьмя годами позже, в другой части руководства, «Клинической психиатрии», для легчайших форм депрессивных состояний Е. Краепелин [39] находит достаточно типичными описания больными своего внутреннего состояния, которое «теперь имеют обыкновение называть деперсонализацией». К описанной в общей части симптоматике деперсонализации он добавляет несколько штрихов: представлениям недостает чувственной окраски; впечатления из внешнего мира кажутся чуждыми, «как издали», они не находят внутреннего отклика. При этом иногда возникающий на фоне циркулярной депрессии бред телесного изменения, «окаменения», превращения в какую-либо историческую личность, животное, Е. Краепелин [52] к деперсонализации не относил, рассматривая как отдельное от деперсонализации расстройство самосознания.

Пациентку, которую М. Loewy [34] представил как страдающую «символическим» неврозом с деперсонализационной симптоматикой, Е. Краепелин [39, 52] все же причислил бы, по-видимому, к больным из круга маниакально-депрессивного психоза, но не *dementia praecox*, при которой «сознание измененности» как расстройство самосознания при шизофрении, согласно Е. Краепелин [55, 52], обеспечивается переживаниями внешнего воздействия. По критериям же отечественного автора, В.Ю. Воробьева [51], случай пациентки М. Loewy [34] по динамике деперсонализационных расстройств соответствует «юношеской благоприятно текущей шизофрении с деперсонализацией»⁷, особенно принимая во внимание наличие у нее дополнительной «микropsихотической» симптоматики [58], когда у пациентки на высоте расстройства наблюдались эпизоды визуальных галлюцинаций и псевдогаллюцинаций (без

«сделанности», но с отличием от реальности), галлюцинаций обоняния и вкуса, а также слуховых галлюцинаций («оклики») и бред отношения без тенденции к систематизации.

При этом концепция вездесущих «чувств действия» М. Loewy [34], чье ослабление или отсутствие обеспечивает развитие картины деперсонализационного синдрома, представляет большую значимость для общей психопатологии и в настоящее время, как и идеи Th. Lipps [31–33] о сознании «Я» в первую очередь как о «чувстве». «Чувство мышления» М. Loewy [34] лишь подтверждает утверждение, что всякое сознание является самосознанием, и вместе с ним известный афоризм R. Descartes (1637) [59]: «je pense, donc, je suis» (я мыслю, следовательно, существую).

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Dugas L. Un cas de depersonalisation. *Rèvue philosophique de la France et de l'etranger*. 1898 (Janvier a Juin). Vingte-troisieme [23] annee. XLV. P. 500–507.
2. Dugas L. Depersonalisation et fausse memoire. *Revue philosophique de la France et de l'etranger*. 1898 (Juillet a Decembre). Vingte-troisieme annee. XLVI. P. 423–425.
3. Dugas L, Moutier F. Depersonalisation et emotion. *Revue philosophique de la France et de l'etranger*. 1910 (Juillet a Decembre). Trente-cinquieme annee. LXX. P. 441–460.
4. Dugas L, Moutier F. La depersonnalisation et la perception exterieure. *Journal de Psychologie Normal et Pathologique*. 1910. Septieme Annee. P. 481–498.
5. Ribot Th. *La psychologie des sentiments*. Paris: Ancienne Librairie Germer Bailliere et Co, Felix Alcan, Editeur, 1896.
6. Janet P. Les obsessions et la psychasthenie. I. *Etudes Clinique et experimentales sur les idees obsessantes, les impulsions, les manies mentales, la folie du doute, les tics, les agitations, les phobies, les delires du contact, les angoisses, les sentiments d'incompleteness, la neurasthenie, les modifications du sentiment du reel, leur pathogenie et leur traitement*. Paris: Felix Alcan, Editeur, 1903.
7. Jaspers K. *Persoenlichkeitsbewusstsein*. In: Jaspers K. *Allgemeine Psychopathologie. Ein Leitfaden fuer Studierende, Aerzte und Psychologen*. Berlin: Verlag von Julius Springer, 1913:56–60.
8. Pick A. Zur Pathologie des Ich-Bewusstseins. *Studie aus der allgemeinen Psychopathologie. Archiv fuer Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1904;38:22–33.
9. Oesterreich K. Die Phaenomenologie des Ich in ihren Grundproblemen. Erster Band: Das Ich and das Selbstbewusstsein. Die scheinbare Spaltung des Ich. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1910.
10. Oesterreich K. Die Entfremdung der Wahrnehmungswelt und die Depersonalisation in der Psychasthenie. Ein Beitrag zur Gefuehlspsychologie.

⁷ В БМЭ В.Ю. Воробьев [56], помимо указанного «невротического» типа деперсонализации, выделяет также «идеаторный», с поражением сферы представлений, наиболее тяжелый тип деперсонализации, и деперсонализацию по типу «психической анестезии» («psychische Anaesthesia» или «Melancholia anaesthetica» O. Schaefer [57]).

- Journal fuer Psychologie und Neurologie*. 1905–1906;VII(6):254–276.
11. Oesterreich K. Die Entfremdung der Wahrnehmungswelt und die Depersonalisation in der Psychasthenie. Ein Beitrag zur Gefuehlspsychologie. *Journal fuer Psychologie und Neurologie*. 1906;VIII(1–2): 61–97.
 12. Oesterreich K. Die Entfremdung der Wahrnehmungswelt und die Depersonalisation in der Psychasthenie. Ein Beitrag zur Gefuehlspsychologie. *Journal fuer Psychologie und Neurologie*. 1907;IX(1/2):15–53.
 13. Lotze R H. Medizinische Psychologie oder Physiologie der Seele. Leipzig: Weidmann'sche Buchhabdlung, 1852.
 14. Siegwart Ch. Kleine Schriften. Zweite Reihe. Zur Erkenntnisslehre und Psychologie. Zweite, unveraenderte Ausgabe. Freiburg i. B.: Akademische Verlag & buchhandlung von J. Rohr, 1889.
 15. Ribot Th. Les maladies de la personalite. Paris: Felix Alcan, Editeur, 1885.
 16. Hume D. A treatise on human nature being an attempt to introduce the experimental method of reasoning into moral subjects and dialogues concerning natural religion. (Edited with preliminary dissertations and notes by T.H. Green and T.H. Grose.) In two Volumes. Vol. I. London: Longmans, Green, and Co., 1874.
 17. Kant I. Anthropologie in pragmatischer Hinsicht. Koenigsberg: bei Friedrich Nicolovius, 1798.
 18. Кант Иммануил. Антропология. Перевод Н.М. Соколова. С-Петербург: Типография П.П. Сойкина, 1900. Kant Immanuel. Antropologija. Perevod [Translation] N.M. Sokolova. S-Peterburg: Tipografija [Printing-house] P.P. Sojkina, 1900. (In Russ.).
 19. Сеченов ИМ. (1873) Кому и как разрабатывать психологию? В кн.: Сеченов И.М. Избранные философские и психологические произведения (под редакцией, со вступительной статьей и примечаниями В.М. Каганова). Москва: ОГИЗ, Государственное Издательство Политической Литературы, 1947:222–308.
Sechenov I M. (1873) Komu i kak razrabatyvat' psihologiju? [Who and how will develop psychology?] V kn.: I.M. Sechenov. Izbrannye filosofskie i psihologicheskie proizvedenija [Selected philosophical and psychological works] (pod redakciej, so vstupil'noj stat'ej i primechanijami V.M. Kaganova). Moskva: OGIZ, Gosudarstvennoe Izdatel'stvo Politicheskoy Literatury [State Publishing House of Political Literature], 1947:222–308. (In Russ.).
 20. Reil JCh. Ueber die Erkenntniss und Cur der Fieber. Besondere Fieberlehre. Vierter Band. Nervenkrankheiten. Zweite vermehrte rechtsmaessige Auflage. Halle: in der Curtschen Buchhandlung, 1805.
 21. Bain A. Les sens et l'intelligence (Troisieme edition, Traduit de l'anglais par M.E. Gazelles). Paris: Librairie Germer Bailliere, 1874.
 22. Berkeley George. An essay towards the new theory of vision (First published in 1709). In: The Works of George Berkeley D. D.; Formerly Bishop of Cloyne Including his Posthumous Works with Prefaces, Annotations, Appendices and an Account of his Life by Alexander Campbell Frazer. In four Volumes. Vol. I. Philosophical Works 1705–21. Oxford: At the Clarendon Press, mdccccc [1901]:127–210.
 23. Беркли Джордж. [Berkeley George] Опыт новой теории зрения. (Перевод с английского приват-доцента Казанского университета А.О. Маковельского). Казань: Издание книжного магазина М.А. Голубева, 1913.
Berkli Dzhordzh. [Berkeley George] Opyt novoj teorii zrenija [An essay towards the new theory of vision]. (Perevod s anglijskogo privat-docenta Kazanskogo Universiteta A.O. Makovel'skogo). Kazan': Izdanie knizhnogo magazina M.A. Golubeva [Publishing House M.A. Golubev], 1913. (In Russ.).
 24. Maudsley H. The Physiology and Pathology of the mind. London: McMillan and Co., 1867:137.
 25. Stumpf C. Ueber Gefuehlsempfindungen. *Zeitschrift fuer Psychologie und Physiologie der Sinnesorgane. I. Abteilung. Zeitschrift fuer Psychologie*. 1907;44:1–49.
 26. Meumann E. Intelligenz und Wille. Leipzig: Verlag von Quelle & Meyer, 1908.
 27. Stoerring G. Vorlesungen ueber Psychopathologie in Ihrer Bedeutung fuer die Normale Psychologie mit Einschluss der Psychologischen Grundlagen der Erkenntnis Theorie. Mit 8 Figuren im Text. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1900.
 28. Lagerborg R. Zur Abgrenzung des Gefuehlsbegriffs. *Archiv fuer die gesamte Psychologie*. 1907;(IX):450–462.
 29. Wundt W. Grundzuege der physiologischen Psychologie. Sechste, umgearbeitete Auflage. Erster Band. Mit 162 Figuren im Text sowie Sach- und Namenregister. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1908.
 30. Wundt W. Grundriss der Psychologie. Achte Auflage. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1907.
 31. Lipps Th. Das Selbstbewusstsein; Empfindung und Gefuehl. Wiesbaden: Verlag von J.F. Bergmann, 1901.
 32. Lipps Th. Leitfaden der Psychologie. Zweite, voellig umgearbeitete Auflage. Leipzig: Verlag von Wilhelm Engelmann, 1903.
 33. Lipps Th. Vom Fuehlen, Wollen und Denken. Eine psychologische Skizze. In: Schriften der Gesellschaft fuer psychologische Forschung. Heft 13 und 14. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1902.
 34. Loewy M. Die Aktionsgefuehle: Ein Depersonalisationsfall als Beitrag zur Psychologie des Aktivaetsgefuehles und des Persoenlichkeitsbewusstseins. Nach einem Vortrage in der Prager Philosophischen Gesellschaft am 18. Maerz 1908 und eigenen Disskussionsbemerkingen daselbst am 19. Februar 1908. *Prager Medizinische Wochenschrift*. 1908;XXXIII(32):443–461.

35. Raymond F, Janet P. Nevroses et idées fixes. In 2 Vol. Vol. II. Fragments de leçons clinique du mardi sur les nevroses, les maladies produites par les émotions, les idées obsédantes et leur traitements. Paris: Felix Alcan, Editeurs, 1898.
36. Krishaber M. De la névropathie cérébro-cardiaque. Paris: G. Masson, Editeur, 1873.
37. James W. Chapter nine. The consciousness of self. In: James W. The principles of Psychology in two Volumes. Vol. I. New York: Henry Holt and Company, 1890:291–401.
38. Кандинский ВХ. О псевдогаллюцинациях. Критико-клинический этюд. С таблицей и портретом автора. С.-Петербург: издание Е.К. Кандинской, 1890. Kandinskij V.H. O psevdogalljucinacijah. Kritiko-klinicheskij jetjud. S tabliceju i portretom avtora [About pseudohallucinations. Critical-clinical study with the table and the author's portrait]. S.-Peterburg: Izdanie E. K. Kandinskoj [Publishing of E.K. Kandinskaja], 1890. (In Russ.).
39. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Achte, vollstaendig umgearbeitete Auflage. III Band. Klinische Psychiatrie. II. Teil. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1913:667–1395.
40. Сергеев ИИ, Басова АЯ. Бредовая деперсонализация. Москва: Цифровичок, 2009. Sergeev II, Basova AJa. Bredovaja depersonalizacija [Delusional depersonalization]. Moskva: Cifrovichok, 2009. (In Russ.).
41. Wernicke C. Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen. Leipzig: Verlag von Georg Thieme, 1900.
42. Пятницкий НЮ. Феноменология бреда и сверхценных идей в психопатологии Th. Meynert и С. Wernicke. *Независимый психиатрический журнал*. 2008;(4):27–35. Pyatnitskiy NYu. Phenomenology of delusion and overestimated ideas in psychopathology of Theodor Meynert and Carl Wernicke. *Independent Psychiatric Journal*. 2008;(4):27–35. (In Russ.).
43. Haug K. Depersonalisation und Verwandte Erscheinungen. In: *Habdbuch der Geisteskrankheiten* (Herausgeb. von O. Bumke). Ergaenzungsband. Erster Teil. Berlin Heidelberg GMBH: Springer Verlag, 1939:134–204.
44. Cramer A. Die Halluzinationen im Muskelsinn bei Geisteskranken und ihre klinische Bedeutung. Eine Beitrag zur Kenntniss der Paranoia. Freiburg i. B.: Akademische Verlagsbuchhandlung von J.C.B. Mohr, 1889.
45. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein kurzes Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Dritte, vielfach umgearbeitete Auflage. Leipzig: Verlag von Ambr. Abel, 1889.
46. Hume D. A treatise on human nature being an attempt to introduce the experimental method of reasoning into moral subjects and dialogues concerning natural religion. (Edited with preliminary dissertations and notes by T.H. Green and T.H. Grose.) In two Volumes. Vol. I. London: Longmans, Green, and Co., 1874.
47. Breuer J, Freud S. Studien ueber Hysterie. Leipzig und Wien: Franz Deuticke, 1895.
48. Foerster O. Ein Fall von elementarer allgemeiner Somatopsychose. (Afunktion der Somatopsychie). *Monatsschrift fuer Psychiatrie und Neurologie*. 1903;(XIV):189–205.
49. Storch E. Muskelfunktion und Bewusstsein. Eine Studie zum Mechanismus der Wahrnehmungen. Wiesbaden: Verlag von J.F. Bergmann, 1901.
50. Сеченов ИМ. (1863). Рефлексы головного мозга. В кн.: Сеченов ИМ. Избранные философские и психологические произведения (под редакцией, со вступительной статьей и примечаниями В.М. Каганова). Москва: ОГИЗ, Государственное издательство политической литературы, 1947:69–178. Sechenov IM. (1863). Refleksy golovnogo mozga [Reflexes of the brain]. V kn.: Sechenov IM. Izbrannye filosofskie i psihologicheskie proizvedenija [Selected philosophical and psychological works] (pod redakciej, so vstupitel'noj stat'ej i primechanijami V.M. Kaganova). Moskva: OGIZ, Gosudarstvennoe izdatel'stvo politicheskoy literatury [State Publishing House of Political Literature], 1947:69–178. (In Russ.).
51. Воробьев ВЮ. Об одном из вариантов юношеской шизофрении, протекающей с преобладанием явлений деперсонализации. *Журнал невропатологии и психиатрии имени С.С. Корсакова*. 1971;71(8):1224–1232. Vorob'ev VJu. About one variant of juvenile schizophrenia with predominance of depersonalization phenomena. *Zhurnal nevropatologii i psichiatrii imeni S.S. Korsakova*. 1971;71(8):1224–1232. (In Russ.).
52. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Achte, vollstaendig umgearbeitete Auflage. I. Band. Allgemeine Psychiatrie. Mit 88 Abbildungen und einer Einschalttafel. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1909.
53. Sierra M. A New Look at a Neglected Syndrome. Cambridge; New York; Melbourne; Madrid; Cape Town; Singapore; Sao Paolo; Deli: Cambridge University Press, 2009.
54. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Sechste, voellständig umgearbeitete Auflage. I Band. Allgemeine Psychiatrie. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1899.
55. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch fuer Studierende und Aerzte. Siebente, vielfach umgearbeitete Auflage. I Band. Allgemeine Psychiatrie. Leipzig: Verlag von Johann Ambrosius Barth, 1903.
56. Воробьев ВЮ. Деперсонализация. В кн.: БМЭ (Большая медицинская энциклопедия) в 29 томах. 3-е изд. (под ред. Б.В. Петровского). Т. 7. М.: Медицина, 1977:115–116. Vorob'ev VJu. Depersonalizacija [Depersonalization]. V kn.: BMJe (Bol'shaja medicinskaja jenciklopedija) [Great Medical Encyclopedia] v 29 tomah. 3-e izd.

- (pod red. B.V. Petrovskogo). Tom 7. Moskva: Medicina, 1977:115–116. (In Russ.).
57. Schaefer O. Bemerkungen zur psychiatrischen Formenlehre. *Allgemeine Zeitschrift fuer Psychiatrie und Psychisch-Gerichtliche Medicin.* 1880;36(2–3):214–278.
58. Розенштейн ЛМ. Проблема мягких форм шизофрении. В сб.: Современные проблемы шизофрении. Доклады на конференции по шизофрении в июне 1932 г. (под ред. П.Б. Ганнушкина, В.А. Гиляровского, М. О. Гуревича, М. Б. Кроля, Н.И. Пропера и А.С. Шмарьяна). М.; Л.: Государственное Медицинское Издательство, 1933: 86–96.
59. Descartes Rene (1637). *Discours de la Methode pour bien conduire sa raison et chercher la verite dans les sciences.* Paris: Societe litteraire de France, M. CM. XXI [1921].
- Rozenshtejn LM. Problema mjagkih form shizofrenii [The problem of mild forms of schizophrenia]. V sbornike: *Sovremennye problemy shizofrenii. Doklady na konferencii po shizofrenii v ijune 1932 g.* (pod red. P.B. Gannushkina, V.A. Giljarovskogo, M.O. Gurevicha, M.B. Krolja, N.I. Propera i A.S. Shmar'jana). Moskva; Leningrad: Gosudarstvennoe Medicinskoe Izdatel'stvo [State Medical Publishing House], 1933:86–96. (In Russ.).

Сведения об авторе

Пятницкий Николай Юрьевич, кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник, отдел медицинской психологии, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-2413-8544>

E-mail: piatnits09@mail.ru

Information about the author

Nikolay Yu. Pyatnitskiy, MD, PhD, Cand. of Sci (Med.), Leading Researcher, Medical Psychology Department, FSBSI “Mental Health Research Centre”, Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-2413-8544>

E-mail: piatnits09@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Пятницкий Николай Юрьевич /Nikolay Yu. Pyatnitskiy

E-mail: piatnits09@mail.ru

Дата поступления 06.11.2020
Received 06.11.2020

Дата рецензии 03.03.2021
Revised 03.03.2021

Дата принятия 16.03.2021
Accepted for publication 16.03.2021

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-116-117>

Академик Анатолий Болеславович Смудевич

Academician Anatoliy Boleslavovich Smulevich

ЮБИЛЕИ
JUBILEE



15 апреля 2021 года исполнилось 90 лет академику РАН Анатолию Болеславовичу Смудевичу, профессору, доктору медицинских наук, выдающемуся ученому, блестящему клиницисту, талантливому педагогу, руководителю отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», заведующему кафедрой психиатрии и психосоматики Первого МГМУ имени И.М. Сеченова (Сеченовский Университет). Имя академика А.Б. Смудевича известно не только каждому психиатру нашей страны, но и многим интернистам. Лекции и вебинары профессора А.Б. Смудевича, его взгляды и научные труды неизменно привлекают внимание отечественных и зарубежных исследователей в области психиатрии.

А.Б. Смудевич родился в семье врачей. Избрав своей профессией медицину, он в 1955 г. окончил Первый Московский ордена Ленина медицинский институт имени И.М. Сеченова. Став психиатром и одним из любимых учеников академика А.В. Снежневского, Анатолий Болеславович с 1962 г. работает в Научном центре психического здоровья (ранее Институт психиатрии АМН СССР).

Отличаясь новаторским подходом к решению самых сложных проблем психиатрии, А.Б. Смудевич вот уже более 60 лет являет собой пример ученого-теоретика и клинициста, чей профессиональный путь отличается насыщенным творческим поиском.

Анатолий Болеславович неоднократно подчеркивал, что считает своим непосредственным учителем академика А.В. Снежневского — организатора психиатрической науки на государственном уровне, создавшего собственную научную школу. Важнейшим достижением этого научного коллектива, в котором А.Б. Смудевич неизменно занимает ведущие позиции, стала разработка единой группы эндогенных заболеваний (шизофрении и расстройства шизофренического спектра), диапазон которых варьируется в широких пределах — от пограничных до психотических форм.

Дальнейшая разработка этой проблемы — одна из исследовательских задач академика А.Б. Смудевича. Систематическое изучение малопрогрессирующей шизофрении и клинические разработки неманифестных стадий шизофрении, включая ремиссии и конечные состояния, составили внушительную серию исследований, направленных на изучение структуры негативных расстройств, выделение основных закономерностей динамики и клинических типов малопрогрессирующей шизофрении, включая формы с депрессивными, маниакальными, обсессивно-фобическими, деперсонализационными, истерическими и другими невротическими и личностными расстройствами.

Наряду с вопросами психопатологии, клиники и терапии, в ряде работ решались задачи генетической детерминированности различных форм малопрогрессирующей шизофрении. Накопленные ценные клинические сведения о психопатологических характеристиках, закономерностях клинической динамики, прогностической значимости и оптимальных методах фармакотерапии представлены в хорошо известных всем российским психиатрам монографиях Анатолия Болеславовича Смудевича, посвященных малопрогрессирующей шизофрении и проблеме паранойи.

В последующем, начиная с конца 1980-х годов, наряду с эндогенно-процессуальными заболеваниями, сфера научных интересов А.Б. Смудевича постепенно расширялась, охватывая вопросы клинической систематики, прогноза и терапии широкого спектра расстройств в пределах пограничной психиатрии, включая аффективные

непсихотические заболевания, невротические расстройства (тревожно-фобические, обсессивные, соматоформные) и расстройства личности. Выполненные на современном методологическом уровне исследования внесли весомый теоретический и практический вклад в изучение этих форм невротической, аффективной, личностной и психосоматической патологии, наблюдающихся не только в психиатрической практике, но и в работе врача-интерниста.

А.Б. Смулевичем разработана инновационная модель взаимодействия психических и соматических расстройств и основанная на этих представлениях систематика психических расстройств в общей медицине. Предложенная концепция позволяет совершенствовать диагностические критерии психосоматических расстройств, уточнять характеристики их динамики и прогноза, определять оптимальные терапевтические и реабилитационные стратегии. Концептуальные идеи А.Б. Смулевича лежат в основе теоретической базы для создания формализованного оценочного инструмента, математического моделирования и новых медицинских технологий. На основе данной модели представлена уникальная отечественная систематика психосоматических расстройств, предполагающая исчерпывающее отражение основных векторов взаимодействия психической, личностной и соматической/неврологической патологии. Сформулирована оригинальная концепция, позволяющая рассматривать многообразные психосоматические расстройства в пределах единого спектра.

А.Б. Смулевич, став еще в начале своего научного пути одним из отечественных первопроходцев в области психофармакотерапии, успешно развивает поиск научно обоснованных показаний и новых подходов к терапии психических заболеваний. Сформулировав общие принципы терапии, он выдвигает ряд концепций спектра действия психотропных средств, направленных на купирование широкого круга психических нарушений, разрабатывает приоритетные методики лечения. При непосредственном участии А.Б. Смулевича впервые организованы и успешно функционируют новые формы специализированной психиатрической помощи, максимально приближенной к населению и соматической медицине.

А.Б. Смулевич — ученый широчайшей эрудиции, идущий в ногу со временем. Он не только проявляет большой интерес к исследованиям в области биологической и молекулярной психиатрии, но также использует результаты этих исследований для верификации существующих психопатологических концепций и для создания новых клинико-биологических моделей психических заболеваний.

В 2000 г. А.Б. Смулевич создает в ММА им. И.М. Сеченова кафедру психиатрии и психосоматики, бессменным руководителем которой является по сей день.

Много времени А.Б. Смулевич уделяет вопросам научного редактирования, принимая участие в работе редколлегии журнала «Психиатрия» и ряда других специализированных изданий. В 2006 г. академик А.Б. Смулевич создает журнал «Психические расстройства в общей медицине», становится главным редактором издания, которое читают и знают не только психиатры, но и врачи самых разных специальностей.

А.Б. Смулевич щедро делится своими знаниями с молодыми сотрудниками, повышая их профессиональный уровень. Под руководством и при консультировании А.Б. Смулевича подготовлено 62 кандидата и 16 докторов медицинских наук. Давая им «путевку в жизнь», Анатолий Болеславович внимательно следит за их профессиональным ростом, оказывая при необходимости поддержку и помощь. Известная строгая требовательность Анатолия Болеславовича и критическая ироничность в оценках гармонично дополняются безотказной способностью к оперативной и действенной помощи в самых разных жизненных затруднениях.

А.Б. Смулевич — активный участник российских и международных форумов психиатров. Он является членом президиума Российского общества психиатров, членом президиума Фармакологического комитета РФ, членом Нью-Йоркской академии наук.

Академик А.Б. Смулевич — автор более 500 публикаций, в их числе более 20 монографий, среди них: «Депрессии в общей медицине», 2001; «Психокардиология», 2005; «Психопатология личности и коморбидных расстройств», 2009; «Малопрогредиентная шизофрения и пограничные состояния», 2009; «Психические расстройства в клинической практике», 2011; «Расстройства личности. Траектория в пространстве психической и соматической патологии», 2012; «Депрессии при психических и соматических заболеваниях», 2015; «Психосоматические расстройства. Руководство для практических врачей», 2019; «Негативные расстройства в психопатологическом пространстве шизофрении», 2021.

Достижения А.Б. Смулевича получили заслуженное признание. А.Б. Смулевич имеет почетное звание заслуженный деятель науки Российской Федерации, 2001 г., награжден орденом Почета, 2006 г., орденом Дружбы, 2017 г., Почетной грамотой Российской академии медицинских наук, 1996 г., Почетной грамотой Российской академии медицинских наук, 1999 г., Почетной грамотой Президента Российской Федерации, 2012 г.

Ученики и последователи академика А.Б. Смулевича выражают на страницах журнала словами из клятвы Гиппократова свою признательность и благодарность учителю за бесценные уроки и пример «...исполнять честно, соответственно силам и разумению, присягу и письменное обязательство: считать научившего врачебному искусству наравне с родителями... и это искусство... преподавать безвозмездно и без всякого договора; наставления, устные уроки и все остальное в учении сообщать своим сыновьям, сыновьям своего учителя и ученикам, связанным обязательством и клятвой по закону медицинскому... направлять режим больных к их выгоде сообразно с моими силами и моим разумением, воздерживаясь от причинения всякого вреда и несправедливости... чисто и непорочно проводить свою жизнь и свое искусство».

От всей души поздравляем Анатолия Болеславовича Смулевича с юбилеем и желаем ему творческого долголетия, отменного здоровья, бодрости и прекрасного настроения!

<https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-118-123>

Рецензия на книгу «Титаны психиатрии XX столетия» П.В. Морозова, Р.А. Беккера, Ю.В. Быкова

Романов Д.В.

ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва, Российская Федерация;
Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет),
Москва, Российская Федерация

РЕЦЕНЗИЯ НА КНИГУ

Резюме

Настоящая публикация представляет собой анализ книги П.В. Морозова, Р.А. Беккера, Ю.В. Быкова, посвященной четырем наиболее значимым фигурам, оказавшим неоценимое влияние на психиатрию XX века (Эмиль Крепелин, Ойген Блэйлер, Зигмунд Фрейд, Карл Ясперс). Среди достоинств данного труда по истории психиатрии, позволяющих рекомендовать прочтение книги не только опытным врачам и исследователям-психиатрам, но и молодым специалистам, а также ординаторам и студентам, можно выделить удачную экстраполяцию идей «титанов» на современное состояние психиатрической науки и обсуждение их работ актуальным языком клинической психиатрии наших дней. Еще одним важным достижением книги представляется успешное раскрытие не только идей, но и биографий «титанов» в научном, историческом, политическом, культуральном, а также личностном контекстах.

Ключевые слова: психиатры; Эмиль Крепелин; Ойген Блэйлер; Зигмунд Фрейд; Карл Ясперс.

Для цитирования: Романов Д.В. Рецензия на книгу «Титаны психиатрии XX столетия» П.В. Морозова, Р.А. Беккера, Ю.В. Быкова. *Психиатрия*. 2021;19(2):118–123. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-118-123>

Конфликт интересов отсутствует

Book Review: "Titans of psychiatry of the twentieth century" by P.V. Morozov, R.A. Bekker, Yu.V. Bykov

Romanov D.V.

FSBSI "Mental Health Research Centre", Moscow, Russian Federation;
I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation

BOOK REVIEW

Summary

This publication is an analysis of the book by P.V. Morozov, R.A. Becker, Yu.V. Bykov, dedicated to the four most significant persons, who had an invaluable influence on psychiatry in the XX century (Emil Kraepelin, Eugen Bleuler, Sigmund Freud, Karl Jaspers). Among the advantages of the book on the history of psychiatry, one can stress out a successful extrapolation of the ideas of the "titans" to the current state of psychiatric science and a discussion of their work with the use of the actual language of current clinical psychiatry. This makes it possible to recommend the book not only to experienced psychiatrists and researchers, but also to young specialists, as well as residents and students. Another important achievement of the book is the successful disclosure of not only ideas, but also biographies of the "titans" placed in the scientific, historical, political, cultural and personal contexts.

Keywords: psychiatrists; Emil Kraepelin; Eugen Bleuler; Sigmund Freud; Karl Jaspers.

For citation: Romanov D.V. Book Review: "Titans of psychiatry of the twentieth century" by P.V. Morozov, R.A. Bekker, Yu.V. Bykov. *Psychiatry (Moscow) (Psikhiatriya)*. 2021;19(2):118–123. <https://doi.org/10.30629/2618-6667-2021-19-2-118-123>

There is no conflict of interest

Книга П.В. Морозова, Р.А. Беккера, Ю.В. Быкова посвящена четырем психиатрам (Эмилю Крепелину, Ойгену Блэйлеру, Зигмунду Фрейду, Карлу Ясперсу), оказавшим влияние на психиатрию XX века, которое трудно переоценить. Так что квалификация их как «титанов», достигших монументальных («титанических») свершений, изменивших существовавшее в психиатрии мировоззрение, вполне уместна. Если в искусстве принято говорить о титанах, например, эпохи Высокого Возрождения, то применительно к истории

психиатрии имена Эмиля Крепелина, Ойгена Блэйлера, Зигмунда Фрейда, Карла Ясперса по значимости достижений вполне сопоставимы с именами Леонардо да Винчи, Рафаэля Санти и Микеланджело Буонарроти. Соответственно, возведение авторами книги «великолепной четверки» в ранг «титанов» не выглядит излишне пафосным.

При этом основные годы жизни по крайней мере двух «титанов» (за исключением Ойгена Блэйлера и Карла Ясперса) приходятся все же на век девятнадцатый, как

и время формулировки основных концепций, созданных в конце XIX века: программная инаугурационная лекция Э. Крепелина в Дерпте, в которой он впервые ввел понятие *dementia praecox*, — 1889 г.; книга З. Фрейда «Исследование истерии» (1895 г.) и статья «Наследственность и этиология неврозов», где впервые был введен термин «психоанализ», — 1896 г. Однако развитие и широкое распространение идей всей четверки «титанов», а также влияние на психиатрическую науку и практику в полной мере реализуются уже в веке двадцатом. Как в свое время А.С. Пушкин создавал в XIX веке современный русский язык, так и «великолепная четверка» формировала понятийный строй современной психиатрии и психотерапии века двадцатого и двадцать первого. Так что и в этом плане отнесение «титанов» к психиатрам XX столетия вполне оправданно.

Выбрав в качестве объектов внимания столь серьезные фигуры, авторы рецензируемой книги поставили перед собой сложную задачу, так как об этих людях написано немало как биографических работ, так и аналитических, посвященных детальному рассмотрению их творческого наследия. Однако у обсуждаемой книги есть ряд особенностей, позволяющих отнести ее к удачным и своевременным. П.В. Морозов и соавторы не ограничиваются хронологическим изложением биографии и достижений своих «объектов исследования» — становление ученого, период творческой и профессиональной активности, расцвет и закат. Важная особенность книги — это экстраполяция идей «титанов» на современность и анализ языком клинической психиатрии не только века двадцатого, но и двадцать первого. Соотнесение прозрений и прозорливых догадок «великолепной четверки» с последующими открытиями, например с достижениями современной биологической психиатрии, а также новшествами, к примеру появившимися лишь в DSM-5 уже в настоящем столетии, либо, напротив, акцентирование авторами книги классических идей «титанов», сохранивших свою актуальность на протяжении столетия и проверенных временем.

Резюмируя достижения Э. Крепелина в целом, авторы подчеркивают, что, по существу, именно он впервые заговорил о важности изучения не только клинической симптоматики и феноменологии, но и характера течения психических заболеваний, их типичного исхода и прогноза. Э. Крепелин изобрел лонгитудинальный метод для диагностики и классификации, на современном этапе считающийся одним из наиболее доказательных способов установления причинно-следственных связей в так называемых проспективных исследованиях. Авторы справедливо указывают, что именно Э. Крепелин впервые объединил под «зонтиком» *dementia praecox* такие считавшиеся до него совершенно разными хронические психозы, как «кататония», «гебефрения» и «паранойя с неблагоприятным прогнозом», а под «зонтиком» МДП — различные типы циркулярных и периодических аффективных расстройств, став

отцом современной диагностической классификации, по справедливости называемой «неокрепелинианской», включающей актуальную по сей день дихотомию, положенную в основу различий между аффективными расстройствами и патологией шизофренического спектра и сохраняющейся в современных классификациях (например, в МКБ-10 и -11 или DSM-5).

Кроме того, говоря о научном вкладе Э. Крепелина, среди прочего упоминается, что, основываясь на нейроанатомических исследованиях А. Альцгеймера, посвященных природе одной из форм деменции (ныне носящей его имя), по аналогии с этим заболеванием он предположил, что к развитию клинических проявлений *dementia praecox* приводит клеточная патология именно в верхних слоях коры больших полушарий головного мозга. В этой связи авторы сообщают следующее. Несмотря на то что эта теория на тот момент не была подтверждена объективными нейроанатомическими находками, то есть являлась по факту не более чем спекулятивной гипотезой, за что подвергалась критике, например, О. Блэйлера, сегодня установлено, что она отчасти верна: в этиологии и патогенезе шизофрении большое значение имеют нарушения в работе глутаматергических пирамидальных нейронов, расположенных именно в верхних слоях коры, и ГАМКергических вставочных нейронов, прежде всего парвальбумин-содержащих так называемых «клеток-канделябров», расположенных в средних слоях коры.

В свою очередь, при обсуждении наследия О. Блэйлера авторами подчеркивается, что одна из крупнейших научных заслуг, также сохранившая актуальность до наших дней, состоит во введении концепции «группы шизофрений» как спектра сходных, хотя и гетерогенных психических заболеваний, что предвосхитило современную концепцию расстройств шизофренического спектра, также нашедшую свое место теперь уже в актуальных систематиках (DSM-5 и МКБ-11). При этом выделение О. Блэйлером среди «четырех А» «нарушения ассоциаций» как наиболее близкого к биологическому субстрата феномена, характерного для группы шизофрений, по мнению авторов монографии, относится наиболее вероятно к нейробиологическим основам и выделяемым сегодня «эндофенотипам» расстройств шизофренического спектра. Соответственно, П.В. Морозов и соавторы небезосновательно указывают, что О. Блэйлер опередил время, предвосхитив современную концепцию «эндофенотипов», среди прочего реализующихся когнитивными нарушениями, в том числе и нарушениями ассоциативного мышления. Кроме того, авторы относят О. Блэйлера к одним из ранних сторонников тогда еще не вполне оформленной биопсихосоциальной модели психических заболеваний, подчеркивая его приоритет в формулировании положения, что первичные, нейробиологически обусловленные, симптомы могут вызывать развитие вторичных, психогенно обусловленных симптомов как защитных или интерпретативно-рационализирующих реакций психики на наличие первичных симптомов. При этом

авторы указывают, что О. Блэйлер считал шизофрению заболеванием, вовлекающим, вероятно, весь организм, а не только головной мозг, хотя именно головной мозг и страдает в наибольшей степени. Это представление переключается с современными взглядами на психические заболевания как неизбежно мультисистемные и на роль нейроэндокринных и иммунологических нарушений, в частности вклада нейровоспаления в патогенез психической патологии.

Обобщая актуальные и по сей день достижения «титана психотерапии» З. Фрейда, авторы присуждают ему первенство в обосновании психологического объяснения природы психических заболеваний, совершенно нового в его время, но сохраняющего значимость и сегодня для ряда пограничных психических расстройств и их симптомов. Более того, З. Фрейд продемонстрировал эффективность своих подходов при неврозах, истерии, а также при легких депрессиях в условиях, когда эффективных методов лечения психических заболеваний еще почти не существовало, и это имело огромное значение для преодоления терапевтического нигилизма и пессимизма в психиатрии. Авторы подчеркивают, что З. Фрейд фактически стал основоположником психотерапии, оказавшись у истоков всех школ современной систематической психотерапии, базирующейся на стройной системе научных взглядов, предполагающей определенный организационный подход (включая супервизию). Акцентирование психологических и социальных факторов, ранних детских психических травм, особенностей воспитания и развития, а также «психодинамических факторов» (внутренних конфликтов, подавленных бессознательных желаний и импульсов) заложило, по мнению авторов, предпосылки для разворота психиатрии к тщательному изучению личности пациентов, субъективных переживаний и попыткам их психологического понимания, показало важность формирования прочного терапевтического альянса для успеха лечения, а в дальнейшем стало фундаментом для современной биопсихосоциальной модели понимания природы психических заболеваний, учитывающей психологическую составляющую в качестве одного из значимых факторов.

Говоря об актуальных по сей день идеях К. Ясперса, авторы указывают на тот факт, что созданная им экзистенциально-гуманистическая философия фактически послужила идеологической основой для создания современной экзистенциально-гуманистической психотерапии. Применительно же к не потерявшим свою значимость достижениям К. Ясперса в области психиатрии закономерно относятся выделение и объединение в целостные психопатологические синдромы ряда симптомокомплексов, которые до него представлялись психиатрам просто «наборами не связанных между собой симптомов», что легло в основу одноименного учебника за его авторством и собственно современной общей психопатологии.

Отдельного упоминания заслуживает перечисление авторами книги «дополнительных» заслуг «титанов»,

не столь очевидных и широко известных. Среди прочего — создание Э. Крепелиным первой работы по транскультуральной психиатрии в результате путешествия на о. Ява, а также первого в мире труда по экспериментальной психофармакологии с количественной оценкой эффектов доступных в его время психоактивных веществ (бромидов, морфина, кофеина, хлоралгидрата); вклад Э. Крепелина и О. Блэйлера в развитие судебной психиатрии, включая отношение к концепции «морального помешательства» и идеи по реформированию современной им судебной практики в области психиатрической экспертизы; роль З. Фрейда в изучении психостимуляторов и местных анестетиков на модели кокаина, а также вклад основоположника психоанализа в понимание сути «неврозов войны» (ПТСР) в период Первой мировой войны и предложение по созданию сети бесплатных психотерапевтических клиник для ветеранов «великой войны»; работы К. Ясперса в области психологии, философии, этики, политологии и политической философии, отражающие его гражданскую позицию как убежденного антифашиста, противника любых проявлений тоталитаризма либо авторитаризма, приверженца либерально-демократических ценностей.

Несомненная привлекательность рецензируемой книги также в том, что судьбы и идеи «титанов» помещены в исторический контекст. Так, авторы неизменно подчеркивают, что основные концепции «великолепной четверки» базируются на идеях предшественников — они фактически стоят на плечах других «титанов» (например, «титанов XIX столетия» — В. Гринингера, К.Л. Кальбаума, Э. Геккера, Б. Мореля, В. Маньяна применительно к Э. Крепелину), а также своих современников. Упоминаются не только персоналии, но и приводится суть концепций, ставших основой для «титанических» достижений «великолепной четверки», что значительно повышает значимость книги, придавая ей энциклопедическую полноту. Так, говоря о влиянии на Э. Крепелина и О. Блэйлера идей психологов-современников В. Вундта и И.Ф. Гербарта соответственно, авторы приводят основные постулаты экспериментальной и факультетской психологии, ассимилированные Э. Крепелином, и ассоциативной психологии, интегрированные О. Блэйлером в собственную концепцию шизофрении. При описании истоков концепций З. Фрейда авторы указывают на влияние Й. Брейера и Ж.-М. Шарко. Относительно персоналий, особенно повлиявших на К. Ясперса, выделяется основоположник описательно-феноменологического подхода Эдмунд Гуссерль, а также философы-современники — Мартин Хайдеггер и Макс Вебер, благодаря которым сформировались философские и политические взгляды К. Ясперса.

Одним из несомненных достоинств книги является анализ отношения «титанов» к концепциям и взглядам друг друга. Здесь и резкая критика Э. Крепелиным идей З. Фрейда за догматизм, негибкость и недоказуемость, и подробный разбор аргументов О. Блэйлера относительно концепции Э. Крепелина о сути «кранного

слабоумия — шизофрении». Подчеркивается фактический пересмотр О. Блэйлером выдвинутой Э. Крепелином нозологической гипотезы о сути *dementia praecox* как неизбежно прогрессирующего тяжелого, неизлечимого нейродегенеративного заболевания с заведомо неблагоприятным течением и прогнозом, с обязательным исходом в «деменцию» — в специфическое шизофреническое «слабоумие». В свою очередь авторами акцентируется двойственность позиции О. Блэйлера в отношении идей З. Фрейда: исходно умеренно положительное отношение О. Блэйлера к психоанализу, внедрение впервые в академической психиатрической клинике соответствующих методов («свободные ассоциации», гипнотерапия), а затем — разочарование во фрейдизме и его критика за недостаточную научную обоснованность, неприятие упрощенного взгляда на причины и механизмы психических расстройств, сводимые к подавленной сексуальности.

К чести авторов рецензируемой книги, они помещают «титанов» не только в научный, но и социальный, политический и личностный контекст. Во многих работах «из жизни замечательных людей» принято идеализировать, восхищаясь гениальными прозрениями, и говорить об авторах как о «пророках», опередивших свое время, а соответственно — «либо хорошо, либо ничего». Напротив, некоторые авторы не лишены другой крайности — критики с высоты современного знания с вниманием к «ошибкам» великих, суть которых нередко становится очевидна лишь годы спустя. За такими подходами теряется живой человек с его слабостями и заблуждениями, разочарованиями и надеждами, живущий в определенную эпоху, в конкретном социуме, мыслящий в контексте современной ему научной парадигмы и согласно своей личной истории. П.В. Морозов с соавторами находят компромисс между этими крайними точками зрения. Например, наряду с объективными особенностями и закономерностями развития научной мысли на том или ином этапе, авторами приводятся возможные объяснения тех или иных предпочтений в науке в связи с личностными особенностями «титанов» и биографическими перипетиями. Так, авторы книги упоминают, что, возможно, на самом деле одной из причин того, что Э. Крепелин недолюбливал анатомию и патогистологию головного мозга (из-за чего подвергался критике одного из своих учителей — фон Гуддена, 1824–1886 гг.) и с юных лет предпочитал сосредоточиться на изучении экспериментальной и факультетской психологии и описательной феноменологии психических заболеваний, были проблемы со зрением: ему объективно тяжело было работать с микроскопом.

В свою очередь в качестве глубоко личного источника отрицания О. Блэйлером крепелиновской концепции *dementia praecox* как тяжелого, всегда имеющего злокачественное течение и неизменно печальный прогноз прогрессирующего нейродегенеративного заболевания и осуществленная им реконцептуализация этого психического заболевания как гетерогенной «группы

шизофрений» с разным течением и разным прогнозом, приводится психологическая трактовка. Последняя отчасти проистекает из наивной подростковой мечты о том, чтобы любимая старшая сестра, страдавшая с юности от «хронического кататонического мутизма», когда-нибудь выздоровела. Наряду с этим увлечение О. Блэйлера на раннем этапе научных исследований шизофрении психиатрической генетикой и генеалогией (в том числе собственной семьи) осторожно интерпретируется авторами книги (со ссылкой на соответствующий источник) как возможно обусловленное опасением, что и он сам, возможно, предрасположен к развитию психического заболевания.

Относительно личностного контекста в учении З. Фрейда упоминается о «необычной структуре» родительской семьи, способствовавшей зарождению интереса к динамике семейных взаимоотношений, а также подробно анализируются детство и юность «первого психоаналитика» в контексте воспитания как «кумира семьи» и отношений к родителям, в дальнейшем озвученных им в теории о «комплексах Эдипа и Электры». В свою очередь, свойственный З. Фрейду авторитаризм и догматизм в отношении своего учения осторожно объясняется авторами своеобразным «замещением» религиозных догматов на фоне отрицания иудаизма и постоянных противоречий на этой почве с собственным отцом.

В плане особенностей, оказавших влияние на весь профессиональный путь К. Ясперса, выделяется слабое соматическое здоровье — авторы указывают, что он с детства страдал хронической бронхоэктатической болезнью. Осознание связанных с болезнью ограничений (в том числе невозможность работать практикующим врачом) и осведомленность о небольшой в таких случаях продолжительности жизни сильно повлияли на формирование характера К. Ясперса и определили не только выбор им медицинской специальности, но и необходимость «поспешить», чтобы как можно больше успеть за отведенный срок. Выбор психиатрии как направления исследований наряду с увлечением философией еще со школьных лет интерпретируется авторами книги в свете отношений с супругой Гертрудой Майер, изучавшей философию на профессиональном уровне уже к моменту знакомства с К. Ясперсом.

Соответственно, книга П.В. Морозова и соавторов написана о живых людях и напоминает своеобразный анамнез, по всей видимости, и не лишенный полностью систематической ошибки воспоминания (*recall bias*), а также, возможно, некоторой предвзятости при выборе источников цитирования, однако достаточно «объективный» анамнез. При этом, поскольку авторы — психиатры с многолетним стажем, неплохо разбирающиеся в людях, возможные искажения нивелируются гуманистическим, бережным подходом к судьбам и идеям «титанов». Дополняя каждый «анамнез» детальным «клиническим разбором», авторы книги избегают резко оценочных суждений, даже обсуждая неоднозначные моменты в биографиях и интеллектуальном

наследии «испытуемых». Это касается случаев, когда речь идет об отношении Э. Крепелина к теории вырождения, расовой евгенике, антисиметизму и национализму или взглядах О. Блэйлера на «расовую гигиену» и целесообразность насильственной стерилизации пациентов с тяжелыми психическими заболеваниями. Авторы при этом прямо указывают, что соответствующие работы О. Блэйлера и Э. Крепелина, находившиеся в русле распространенной тогда психиатрической мысли, как и психиатрическая евгеника и «теория вырождения» в целом, и первоначально воспринятые современниками весьма положительно, сегодня оцениваются резко критически и отвергаются как спекулятивные и ненаучные, а принудительная стерилизация психически больных, впервые законодательно оформленная в Швейцарии, считается ныне позорной и бесчеловечной.

При этом авторами книги поднимается важный для становления научного мировоззрения «титанов» вопрос личных взаимоотношений с учителями и старшими коллегами, а в плане развития их идей — отношений с учениками. Например, приводится следующая цитата Э. Крепелина: «хоть это и нехорошо так говорить, но после смерти Б. фон Гуддена я испытал некоторое душевное облегчение, зная, что теперь меня никто не будет критиковать за леность в отношении изучения анатомии и гистологии головного мозга и никто не будет мешать моему увлечению психологией и описательной феноменологией психических заболеваний» [Краепелин, 1987]. Также немало внимания уделяется напряженным отношениям З. Фрейда и его учителя Т. Мейнерта в связи с отходом первого от «фиксированности на мозге», его анатомии и физиологии и из-за закономерного неприятия Т. Мейнертом, основателем венской психиатрической школы и одним из наиболее радикальных сторонников материалистического направления в психиатрии, психоаналитических теорий З. Фрейда. Указывается, что их примирение состоялось лишь незадолго до смерти Т. Мейнерта.

В свою очередь, упоминая взаимоотношения самого З. Фрейда с учениками и последователями, авторы акцентируют такую черту основателя психоанализа, как неприятие критики. Соответственно, любая критика или несогласие автоматически приводили к «исключению из рядов психоаналитиков» и к своеобразному «преданию анафеме», результатом чего стал уход из международной психоаналитической ассоциации А. Адлера, К.Г. Юнга и О. Блэйлера.

Биографии титанов дополняются «объективными сведениями» по воспоминаниям современников, в том числе, например, «байками» о «корпоративных конфликтах», что небезынтересно любому психиатру, работающему в коллективе «себе подобных». Так, упоминается, что Э. Крепелин с огромным энтузиазмом работал в первой в мире лаборатории экспериментальной психологии, основанной В. Вундтом в Лейпциге в 1879 г., из-за чего проводил там большую часть времени и стал уделять меньше внимания пациентам

и клинической работе с ними. П. Флексиг, один из руководителей Лейпцигской клиники, был очень недоволен таким поведением Э. Крепелина и всего через четыре месяца от начала его врачебной деятельности уволил его с должности врача, обвинив в «пренебрежении пациентами и клинической работой с ними». Из-за этого в 1883 г. Э. Крепелин перешел в Лейпцигский университет на исследовательскую должность, не подразумевавшую непосредственной клинической работы.

В заключение необходимо отметить, что книга великолепно иллюстрирована не только историческими анекдотами, а также воспоминаниями современников и очевидцев, но и фотоматериалами, включая портреты как самих «титанов», так и других упоминающихся в тексте деятелей науки и искусства.

Таким образом, можно констатировать, что авторы книги успешно раскрыли образы «титанов», ярко проиллюстрировав сущность, «амплуа» каждого из них: Э. Крепелина — как психиатра-ученого, материалиста-прагматика, увлеченного созданием стройной классификационной системы, создателя нейробиологического подхода в психиатрии, основателя Германского института психиатрических исследований в Мюнхене (ныне — Институт психиатрии им. М. Планка); О. Блэйлера — как талантливого психиатра-клинициста, десятилетиями возглавлявшего цюрихскую клинику Бургхольцли на посту директора и уделявшего значительное внимание работе с больными, детальному изучению субъективного опыта пациентов в переживании болезни и ее симптомов; З. Фрейда — как психиатра-психотерапевта, создателя одного из наиболее влиятельных направлений в лечении словом в период, когда причины психических расстройств было принято объяснять с морфологических позиций следствием органического (хотя еще и не установленного) поражения мозга; в то же время — как тонкого психолога, экстраполирующего свои теории на психику нормальную, а также гуманиста и писателя, оказавшего немалое влияние для мировой культуры; К. Ясперса — как философа, теоретика психиатрической науки, создателя экзистенциального гуманизма, по первой специальности психиатра, сохранившего интерес к ее проблемам на протяжении всей жизни.

Критические замечания, не умаляющие достоинства проделанной авторами работы, можно ограничить лишь необходимостью отметить некоторую громоздкость — огромный объем книги почти в 500 страниц. Это отчасти связано с тем, что в тексте достаточно много повторов, как фактических, так и смысловых. С одной стороны, это усложняет ознакомление с книгой, с другой — позволяет использовать как исторический справочник, знакомство с которым фактически можно начинать с истории любого из «титанов». Возможно, имело бы смысл подготовить серию книг — отдельную о каждом из титанов, как принято сейчас говорить — «франшизу», что могло бы повысить ее популярность и коммерческий успех. Однако в таком случае работа лишилась бы одного из своих несомненных

достоинств — сопоставления взглядов титанов друг с другом и анализа их полемики. Кроме того, удручает качество технической редакторской работы, учитывая количество досадных опечаток.

Завершая рецензию, хотелось бы еще раз приветствовать неослабевающий интерес авторов к истории психиатрии, так оригинально систематизированной. Книга представляется ценной не только для опытных врачей-психиатров и исследователей, проливающей свет на истоки профессии в ее современном виде, но и полезной для молодых специалистов, а также ординаторов и студентов, только

размышляющих о выборе профессионального пути. Привлекательность мотивов «титанов», приведших их в психиатрию и поддерживающих их многолетний интерес к исследовательской и клинической работе, вполне актуальна в наше время. Есть все основания надеяться, что хотя авторы и относят четырех «титанов» к представителям двадцатого века, интерес к их наследию и влияние их идей сохранится и в веке двадцать первом, а книга «Титаны психиатрии XX столетия» может быть рекомендована в учебный список для получающих или продолжающих психиатрическое образование.

Сведения об авторе

Романов Дмитрий Владимирович, доктор медицинских наук, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова (Сеченовский Университет), Москва, Российская Федерация, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>; ПИНЦ AuthorID: 189414
E-mail: newt777@mail.ru

Information about the author

Dmitry V. Romanov, MD, PhD, Dr. of Sci. (Med.), FSBSI "Mental Health Research Centre", I.M. Sechenov First Moscow State Medical University (Sechenov University), Moscow, Russian Federation, <https://orcid.org/0000-0002-1822-8973>; ПИНЦ AuthorID: 189414
E-mail: newt777@mail.ru

Автор для корреспонденции/Corresponding author

Романов Дмитрий Владимирович/Dmitry V. Romanov
E-mail: newt777@mail.ru

