

№ 04 (64) 2014

ПСИХИАТРИЯ PSYCHIATRY

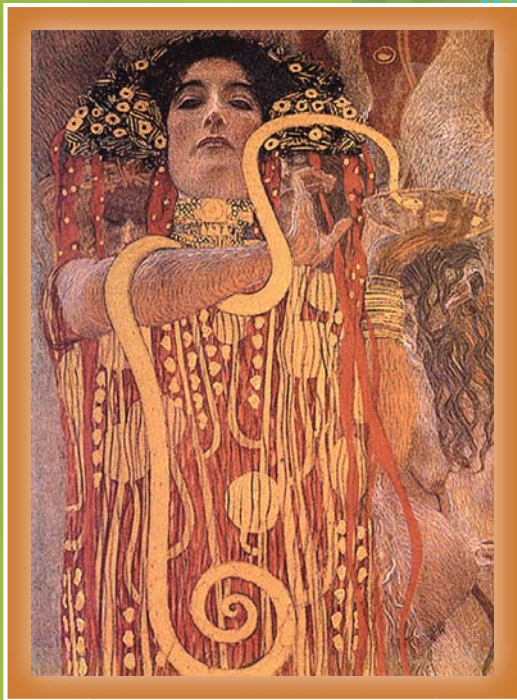
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

ВОПРОСЫ КЛИНИЧЕСКОЙ
И БИОЛОГИЧЕСКОЙ
ПСИХИАТРИИ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ

НАШЕ
НАСЛЕДИЕ



ISSN 1683-8319



А. А. Анисимов

psychiatry

Редколлегия журнала «Психиатрия»

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

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

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

Редакционный совет

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

Зайцев Олег Семенович — доктор медицинских наук, Москва

Карпов Александр Сергеевич — кандидат медицинских наук, Москва;

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

Мачюлис Валентинас — кандидат медицинских наук, Вильнюс, Литва;

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

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

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

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

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

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

Члены редакционной коллегии

Брусов Олег Сергеевич — кандидат биологических наук, Москва;

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

Ениколопов Сергей Николаевич — кандидат психологических наук, Москва;

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

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

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

Копейко Григорий Иванович — кандидат медицинских наук, Москва;

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

Морозова Маргарита Алексеевна — доктор медицинских наук, Москва;

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

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

Симашкова Наталья Валентиновна — доктор медицинских наук, Москва;

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

Солохина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, Москва.

СОДЕРЖАНИЕ

Вопросы клинической и биологической психиатрии

<i>_Диссоциативные расстройства в структуре психогений у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра_Германова К.Н., Читлова В.В.</i>	<i>5</i>
<i>_Депрессии юношеского и молодого возраста: предикторы прогноза суицидального риска_Казьмина О.Ю., Медведева Т.И., Щелокова О.А., Каледа В.Г.</i>	<i>11</i>
<i>_Состояние когнитивных функций, волюметрические показатели головного мозга и церебральный метаболизм у пациентов с различным генотипом аполипопротеина Е_Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю.</i>	<i>21</i>
<i>_Оценка связи активности комплемента и уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей с расстройством аутистического спектра_Васильева Е.Ф., Фактор М.И., Карпова Н.С., Богданова Е.Д., Симашкова Н.В., Брусов О.С.</i>	<i>30</i>
<i>_Состояние стационарной и полустационарной помощи психически больным позднего возраста_Ротштейн В.Г.</i>	<i>36</i>

Научные обзоры

<i>_Прокрастинация и психическое здоровье_Зверева М.В.</i>	<i>43</i>
---	-----------

Творчество и психическое здоровье Колонка главного редактора

<i>_Эдвард Мунк. К 70-летию со дня смерти_Тиганов А.С.</i>	<i>51</i>
---	-----------

Памятные даты

<i>_Жан-Пьер Фальре_Абрамова Л.И., Михайлова Н.М.</i>	<i>54</i>
--	-----------

Информация

<i>_Обучение статистическому анализу данных медицинских исследований_Симонов А.Н.</i>	<i>57</i>
<i>_Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии)_Павличенко А.В.</i>	<i>58</i>
<i>_Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента_Смирнова Д.А.</i>	<i>66</i>

contents



Problems of Clinical and Biological Psychiatry

<i>_Dissociation in psychogenic affective episodes in patients with schizophrenia and schizophrenia-related disorders_</i> <i>Germanova K.N., Chitlova V.V.</i>	5
<i>_Adolescent depressive disorders: predictors of suicidal risk prognosis_</i> <i>Kaz'mina O.Yu., Medvedeva T.I.,</i> <i>Shchyolokova O.A., Kaleda V.G.</i>	11
<i>_The state of cognitive functions, volumetric indices of brain, and cerebral metabolism in patients</i> <i>with various genotypes of apolipoprotein E_</i> <i>Lobzin V.Yu., Yemelin A.Yu.</i>	21
<i>_Assessment of relation between complement activity and A, M, G immunoglobulin levels in blood serum</i> <i>of children with autistic spectrum disorder_</i> <i>Vasil'yeva E.F., Faktor M.I., Karpova N.S., Bogdanova E.D.,</i> <i>Simashkova N.V., Brusov O.S.</i>	30
<i>_The state of inpatient and semi-inpatient assistance for the elderly mentally ill patients_</i> <i>Rotshtein V.G.</i>	36

Scientific Reviews

<i>_Procrastination and mental health_</i> <i>Zvereva M.V.</i>	43
--	----

Creative Genius and Mental Health A Column of Chief Editor

<i>_Edvard Munch_</i> <i>Tiganov A.S.</i>	51
---	----

Memorable Date

<i>_J.-P. Falret_</i> <i>Abramova L.I., Mikhaylova N.M.</i>	54
---	----

Information

<i>_Teaching of statistical analysis of medical studies data_</i> <i>Simonov A.N.</i>	57
<i>_Advances in bipolar affective disorder: focus on mixed states, prognosis and management (according to the proceedings</i> <i>of the 26st ECNP Congress)_</i> <i>Pavlichenko A.V.</i>	58
<i>_Negative symptoms in schizophrenia in a focus of researcher, clinician and patient_</i> <i>Smirnova D.A.</i>	66

Учредители:

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

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

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

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

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

Издатель: ООО «Издательство «Медицинское информационное агентство»

Научный редактор

Петров Алексей Станиславович

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Дизайнер

Самадашвили Леван Отарович

Верстальщик

Трубачев Максим Петрович

Директор по развитию

Черешкова Елена Анатольевна

Менеджер рекламных проектов

Нуртдинова Элина Раисовна

Адрес издательства:

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

Телефон/факс: (499)245-45-55

Сайт: www.medagency.ru

E-mail: medjournal@mail.ru

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

Приобрести журнал вы можете:

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

Подписка на 2-е полугодие 2015 г.

Подписной индекс:

- в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790.

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

Подписано в печать 23.03.2015

Формат 60x90x8

Бумага мелованная

ISSN 1683-8319



9 771683 831007

УДК 616.895.8; 616.891.2-06

Диссоциативные расстройства в структуре психогений у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра

Dissociation in psychogenic affective episodes in patients with schizophrenia and schizophrenia-related disorders

Германова К.Н.¹, Читлова В.В.²¹ Первый МГМУ им. И.М. Сеченова, ² Научный центр психического здоровья РАМН, МоскваGermanova K.V.¹, Chitlova V.V.²¹ I.M.Sechenov First MSMU, ² Mental Health Research Center of RAMS

В данном исследовании изучаются диссоциативные расстройства в клинике психогений у 20 пациентов с шизофренией и патологией шизофренического спектра. С учетом бинарной модели диссоциативных расстройств приводится клиническая характеристика диссоциации по типу «двойного сознания» или *compartment*-диссоциации, наиболее часто встречающейся у данного контингента больных; обсуждается вклад проявлений эндогенного процессуального заболевания и преморбидных характеристик в клиническую картину психогений, протекающих с явлениями перитравматической диссоциации указанного типа.

Ключевые слова: диссоциация; *compartment*-диссоциация; шизофрения; расстройства шизофренического спектра; преморбидная личность.

The article is devoted to clinical aspects of dissociative disorders in psychogenic affective (depression/hypomania) episodes in 20 patients with schizophrenia and schizophrenia-related disorders. According to a binary model of dissociative disorders the clinical characteristic of «double-consciousness» (*compartmentalization*) is presented. The latter is more frequently appears in patients with schizophrenia and schizophrenia-related disorders. The contribution of manifestation of schizophrenia and premorbid personality in psychogenic affective episodes with peritraumatic dissociation are also discussed.

Keywords: dissociation; *compartmentalization*; schizophrenia; schizophrenia-related disorders; premorbid personality.

ВВЕДЕНИЕ

Психогении занимают особое место среди расстройств шизофренического спектра, что нашло отражение в концепции шизофренических реакций [16, 23]. Значительная часть больных шизофренией обнаруживает аффинитет к стрессу, что проявляется в частом возникновении психогений [7, 9, 22, 28]. При этом диссоциативные расстройства широко представлены в клинических проявлениях психогенных аффективных эпизодов у больных шизофренией (25–50%) [29, 30], в том числе в рамках возникающей в ответ на стресс перитравматической патологии самосознания [21].

Целый ряд проблем, связанных с формированием диссоциативной симптоматики у больных шизофренией, требует дальнейшего изучения. Остается открытым вопрос о связи клинических проявлений расстройств самосознания с основным заболеванием, с одной стороны, и дименсиональной структурой преморбидной личности — с другой.

В свете современных исследований, выполненных в психологической традиции, выделяют две модели диссоциативных расстройств: унитарную и бинарную. В соответствии с первой моделью все диссоциативные явления различаются лишь количественно и распределяются по степени тяжести в виде континуума от нормы к патологии, это позволяет предполагать, что эти симптомы в понимании авторов концепции [6] являются «качественно» сходными и имеют в своей основе единый патогенетический механизм.

С точки зрения второй — бинарной — модели [5], все диссоциативные расстройства подразделяются на два типа: *detachment* (сепарация, отделение) и *compartment* («осумковывание», инкапсуляция). Первый из них включает феномен деперсонализации и перитравматический вариант *detachment*-диссоциации, проявляющийся полной элиминацией стрессового события из сознания, когда пациент не способен осмыслить и зафиксировать факт психотравмирующей ситуации, полностью дистанцируется от происшествия, что клинически проявляется неестественно спокойной реакцией на стресс и формированием так называемых отставленных депрессивных реакций (МКБ-10), «запоздалой реактивности» [4]. Компарментализация представляет собой феномен «двойного сознания», который по механизму развития сопоставим с истерической амнезией, фугами, а также диссоциативным расстройством личности.

Поскольку в материале настоящего исследования диссоциативные расстройства обнаружили существенные клинические различия, их анализ с позиции унитарной концепции представляется неперспективным. Наиболее адекватно использование бинарной модели, предусматривающей дихотомическое распределение патологии самосознания.

Исходя из состава групп диссоциативных расстройств, можно было бы предположить, что в случае развития реакции у больных шизофренией будет преобладать *detachment*-диссоциация. Однако, основываясь на изученной выборке, становится очевидной большая

распространенность *compartment*-диссоциации, тогда как *detachment*-диссоциация представлена казуистическими случаями.

В этой связи в данной работе будут подробно рассмотрены клинические характеристики расстройства самосознания у больных шизофренией и у пациентов с патологией шизофренического спектра, соответствующие *compartment*-диссоциации.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение вклада проявлений эндогенного процессуального заболевания и преморбидных характеристик личности в клиническую картину психогений, протекающих с явлениями перитравматической диссоциации типа *compartment*.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Настоящее исследование выполнено на кафедре психиатрии и психосоматики ИПО ГБОУ ВПО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова (заведующий кафедрой — академик РАН, профессор А.Б. Смулевич; ректор — чл.-корр. РАН, профессор П.Б. Глыбочко), в ФГБУ НЦПЗ РАМН (директор — академик РАН, профессор А.С. Тиганов) и является фрагментом изучения психогенных состояний при шизофрении и при расстройствах шизофренического спектра. На момент обследования все пациенты проходили стационарное лечение, получали психофармакотерапию¹, клинические случаи были рассмотрены на конференции с участием академика РАН А.Б. Смулевича.

Критерии включения

1. Возраст пациентов от 18 до 65 лет².
2. Верифицированные диагнозы, соответствующие рубрикам МКБ-10 «Шизофрения» (F20), «Шизотипическое расстройство» (F21), «Шизотипическое расстройство личности» по DSM-V (American Psychiatric Association, 2013).
3. Стресспровоцированная депрессивная/маниакальная фаза со стойкими (длительностью не менее 4 недель — в соответствии с критериями затяжного диссоциативного расстройства по DSM-V) расстройствами самосознания типа *compartment*.
4. Затяжные, не менее 6 месяцев, реактивные состояния, в том числе развития — пролонгированные, протекающие в рамках посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) диссоциативные расстройства.
5. Стрессогенный фактор — необратимые утраты, с которыми трудно примириться, «удары судьбы» [26] — смерть родственников, разрыв с близким человеком, семейные несчастья.
6. Согласие на участие в исследовании.

¹ Рассмотрение аспектов психофармакотерапии не входило в задачи данного исследования.

² В критериях отбора по возрасту нижняя граница установлена с целью исключения возможности влияния возрастных изменений на клиническую картину расстройства.

Критерии исключения: состояния, не позволяющие выполнить психопатологическое обследование в необходимом объеме: манифестные психозы (органические/эндогенные); деменция; зависимость от психоактивных веществ; тяжелое соматическое заболевание в стадии декомпенсации.

Диагностическая процедура осуществлялась клиническим методом, включавшим:

- непосредственное обследование больных и анализ их психического состояния;
- изучение субъективных и объективных анамнестических сведений;
- анализ медицинской документации.

Выборку исследования составили 20 пациентов (трое мужчины, 17 женщин, средний возраст $42,7 \pm 11,7$ года) с диссоциацией по типу *compartment*. Социально-демографические характеристики представлены в табл. 1.

Таблица 1
Социально-демографические характеристики пациентов изученной выборки ($n = 20$)

Показатели	Компартмент-диссоциация, абс. (%)
<i>Распределение по полу</i>	
Мужчины	3 (15)
Женщины	17 (85)
<i>Образование</i>	
Высшее	9 (45)
Неоконченное высшее	2 (10)
Среднее специальное	7 (35)
Среднее общее	2 (10)
<i>Трудовой статус</i>	
Не работают	9 (45)
Работают	11 (55)
Инвалиды по общему заболеванию	0 (0)
Инвалиды по психическому заболеванию	0 (0)
<i>Семейное положение</i>	
В браке	6 (30)
Разведены	5 (25)
Холосты	6 (30)
Вдовцы	3 (15)
<i>Социальное положение</i>	
Студенты	2 (10)
Служащие	6 (30)
Предприниматели	3 (15)
Не работают	9 (45)

Преобладание женщин в выборке может быть связано с набором пациентов преимущественно в женском отделении; вместе с тем среди контингента страдающих расстройствами сознания в других исследованиях также преобладали женщины (в среднем 75%) [27].

Можно видеть, что около половины пациентов имеют признаки социальной дезадаптации. Несмотря на отсутствие инвалидности, 45% от всей выборки

на момент обследования не работали в связи с психическим заболеванием, находились на иждивении родственников. Специфичность выборки отражает также брачный статус пациентов — 70% не состоит в браке, при этом большинство разведены либо овдовели, и лишь 20% больных всей выборки не были в браке никогда.

В материал исследования оказались включены 19 пациентов с шизофренией и один с шизотипическим расстройством личности (DSM-V). Из 19 пациентов, страдающих шизофренией, у 16 (84,2%) установлена вялотекущая форма заболевания, из них в 12 случаях (63,2%) — психопатоподобный вариант, а в четырех (21%) — ипохондрическая шизофрения. У двух больных (10,5%) диагностирована приступообразно-прогредиентная форма и в одном случае (5,3%) — параноидная шизофрения, манифестировавшая в детском возрасте, с непрерывным течением.

Конституциональное предрасположение в большинстве случаев (16 наблюдений) определялось расстройством личности комплексной структуры, включающей дименсии кластеров А и В (по DSM-V), — патохарактерологическими аномалиями типа шизоидных истериков [2], истеропараноидальных личностей [3], в двух случаях имело место шизоидное расстройство личности, и в двух других — шизотипическое расстройство личности с проявлениями типа фершробен (*Verschrobene*) [16].

У 20 пациентов с диссоциацией расстройство самосознания возникало в ответ на стресс, спровоцированный смертью близкого родственника (18 наблюдений) или расставанием с возлюбленным (два наблюдения).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов выборки после стрессового события развивалась картина психогении, в ряду клинических проявлений которой доминировали аффективные расстройства (тоскливо-апатическая депрессия — в 60%, тревожно-тоскливая депрессия — в 25%, тоскливо-деперсонализационная депрессия — в 5%; маниакальные эпизоды — в 10%).

Проведение анализа динамики проявлений психогении, формирующейся у больных шизофренией, наиболее адекватно с позиций модели горя в связи со схожестью описываемых этапов и клинической картины психогенной депрессии.

Изучение динамики переживания горя впервые отражено Фрейдом в работе «Печаль и меланхолия» [11], где он утверждал, что успешное завершение процесса горя возможно только после транспозиции чувств к умершему на новый объект привязанности. В дальнейшем этот вопрос также изучали Е. Lindemann [20], а затем J. Bowlby [8]. Последний считается родоначальником теории привязанности (*attachment theory*), он же впервые разделил процесс горя на стадии: онемение, тоска, отчаяние, примирение. Более современные теории горя предполагают уже пять и шесть ступеней процесса переживаний.

Пятиступенчатая модель Е. Kubler-Ross [19] и М.Ж. Horowitz [14] включает:

- 1) отрицание — переживающий утрату ощущает себя «как во сне», не до конца осознает реальность происходящего;
- 2) гнев — горящий испытывает чувство обиды на усопшего, одиночество;
- 3) стадию обещаний — обращаясь к усопшему, пациент просит его обещать вернуться;
- 4) депрессию — переживающий утрату испытывает тоску, плаксивость, видит сны с участием усопшего;
- 5) принятие — стадия примирения с утратой и возврата к привычному образу жизни.

Модель динамики горя Т.А. Rando [24] включает шесть этапов:

- 1) признание утраты — процесс закрепления в сознании факта смерти значимого другого;
- 2) реакцию на потерю;
- 3) проработку прошлого, связанного с умершим;
- 4) отступление, когда горящий осознает изменение мира, невозможность вернуться в прошлое;
- 5) приспособление — на данном этапе переживающий потерю возвращается к привычному образу жизни, а факт утраты теряет былую актуальность;
- 6) восстановление — в этот, заключительный, период процесса горя формируются новые отношения с усопшим, происходит окончательное примирение с утратой.

Явления перитравматической диссоциации у пациентов изученной выборки формировались по типу «двойного сознания». Пациенты осознавали факт свершившегося несчастья, на похоронах горевали и скорбели вместе с остальными родственниками. В последующем также отмечались проявления реакции горя — охваченность мыслями об утрате, плаксивость, идеи собственной виновности перед умершим, нарушение сна и аппетита. Вышеописанная симптоматика персистировала достаточно продолжительное время (от нескольких месяцев до 5–7 лет).

Вместе с тем скорбящие жили «двойной жизнью», когда время от времени, чаще по ночам, отключаясь от произошедшего несчастья, они оказывались во власти представлений о значимом другом, как о лице, продолжающем земное существование (фаза отрицания по Е. Kubler-Ross [19] и М.Ж. Horowitz [14]). Феномен продолжающейся жизни умершего реализовывался различными психопатологическими симптомокомплексами — большинство больных видели сны с участием умершего родственника. Их явление, как правило, означало продолжение прежней благополучной жизни. В сновидениях усопшие представлялись в добром здравии, обсуждали с горящими насущные повседневные проблемы, давали советы, предлагали помощь. Это явление было характерным для всех 20 пациентов (100%). В некоторых случаях (пять случаев — 25%) проявления диссоциации принимали форму галлюцинаций воображения Е. Dupré [10]. В просоночном состоянии больные видели смутный силуэт умерших родственников возле сво-

ей постели, чувствовали их прикосновения, ощущали «дух», некоторые преднамеренно носили одежду усопшего, дабы почувствовать его запах.

В качестве проявлений элиминации событий семейной катастрофы из сферы сознания выступает и синдром организации пространства по месту проживания умершего. Пациенты оставляют неизменной бытовую обстановку, привычную для умерших близких, не позволяют переставлять мебель, выбрасывать вещи. У некоторых больных эффект присутствия умершего родственника реализуется сохраняющимися эмоциональными связями: принимая любое решение, больные внутренне советовались с усопшими, «смотрели на мир их глазами». Пролонгирование такого рода привязанностей рассматривается в качестве признака персистирующей реакции горя.

Как было указано выше, у большинства пациентов выборки (90%) явления *compartment*-диссоциации сопровождалась депрессивной симптоматикой (стадия реакции по Т.А. Rando, стадия принятия по М.Ж. Horowitz). При этом у 16 пациентов (80%) депрессивный эпизод носил эндореактивный характер, уже в течение первых 1–2 недель приобретая симптомы эндогенности с тоской, нарушением сна и аппетита, суточным ритмом. У 11 больных (55%) развитие реактивного состояния сопровождалось социальной дезадаптацией. Так, девять из них оставили работу, а двое перешли на домашнее обучение.

Основываясь на данных изученной выборки, удалось установить, что феномен компарментализации также присутствует в структуре реактивных маниакальных эпизодов. В двух наблюдениях после воздействия психогении развивались истинные маниакальные реакции, клинические случаи, в которых в содержании психотравмы фигурирует утрата близкого человека, а развитию маниакального состояния предшествует диссоциативный эпизод длительностью от нескольких часов до нескольких дней [1]. В этих случаях, несмотря на формирование «двойного сознания» с парциальной диссоциацией, маниакальное состояние сохраняло психогенный денотат. Так, например, в одном клиническом случае пациентка после смерти мужа от онкологического заболевания стала чрезвычайно активной и говорливой, рассказывала всем, включая незнакомых людей, о достоинствах супруга, о своих чувствах к нему, в то же самое время ожидала его возвращения домой, утешала себя мыслями о том, что тот находится на лечении в зарубежной клинике. Таким состоянием оставалось на протяжении месяца, впоследствии аффект сменился на противоположный, сохраняя прежний психогенный комплекс и приобретя в своей структуре витальный компонент. В другом случае с первых же дней после гибели избранника больная отмечала подъем настроения и активности, до конца не осознавала реальность смерти значимого другого, при этом поведение было неправильным: на похоронах кричала, плакала, кидалась на гроб, пытаясь препятствовать захоронению. В дальнейшем оставалось активной, веселой, энергичной, симптомов

депрессии не отмечалось. Выраженность гипоманиакального состояния редуцировалась спустя две недели, изменилась его фабула, однако аффект еще на протяжении года оставался приподнятым.

В ряде случаев (60%) диссоциативное расстройство купировалось одновременно с разрешением депрессивного эпизода. В 10% наблюдений расстройство сознания было кратковременными, длилось 4 дня и редуцировалось до купирования депрессивного состояния. В 30% компарментализация носила затяжной характер и сохранялась вплоть до момента обращения в клинику — максимально в изученной выборке на протяжении семи лет (длительность нормальной реакции горя составляет максимально 24 мес., в том числе с учетом конвенциональных норм).

Необходимо также рассмотреть диссоциативное стресспровоцированное расстройство в аспекте связи с течением основного заболевания. У больных вялотекущей шизофренией (16 наблюдений) диссоциативное расстройство возникало на различных этапах болезни. Так, у шести пациентов расстройство самосознания развивалось в дебюте основного заболевания, у восьми — в период активного течения процесса и у двоих — на этапе резидуального состояния. Необходимо отметить, что у пациентов, манифест процессуального заболевания которых не был связан со стрессогенным событием, симптоматика шизофрении до формирования диссоциативного состояния включала психопатологические проявления, обнаруживающие аффиinitет к расстройствам сознания. В этом плане обращает на себя внимание наличие в анамнезе эпизодов диссоциативной амнезии, галлюцинаций воображения. У больных с аттенуированным синдромом (DSM-V) шизофрения манифестировала аффективной фазой с диссоциативными расстройствами (12 человек из 20). У девяти больных из 20 диссоциативный эпизод возник уже в процессе течения болезни и означал усугубление психопатологических расстройств процессуального генеза (утяжеление течения панического расстройства, истероипохондрической симптоматики). В двух случаях психогения выступала в рамках шуба, по минованию которого становились отчетливыми выраженные изменения личности.

Все пациенты выборки обнаруживали те или иные особенности преморбидной структуры (преобладали шизоидные истерики и истеропаранойяльные личности), обеспечивающие тропность к формированию диссоциативных реактивных состояний [12, 15, 18]. К таким проявлениям отнесены склонность к красочному образному фантазированию и галлюцинациям воображения, уверенность в способности предсказывать будущее, видеть вещие сны, неврологически необъяснимые эпилептиформные приступы, наличие конверсионных головных болей (по типу шапочки, обруча), ощущение кома в горле, склонность к демонстративному и манипулятивному поведению, поверхностность интересов, завышенные притязания и т.д. [27].

Помимо этого, учитывая гипотезу единой природы диссоциативных расстройств и конверсионной симпто-

матики, развивающихся у больных с расстройством личности (РЛ) драматического кластера [17], необходимо упомянуть, что в половине рассмотренных клинических случаев (11 наблюдений) после перенесенного диссоциативного расстройства в дальнейшем в клинической картине преобладала истероипохондрическая симптоматика (истералгии, параличи и судороги неясной этиологии, атипичные панические атаки с конверсиями).

ОБСУЖДЕНИЕ

В рассмотренной клинической выборке реакция утраты в 90% случаев отвечала всем критериям осложненного горя³ [25], к которым относятся:

- 1) постоянно присутствующие тоска, плаксивость и мысли об умершем;
- 2) трудности в принятии смерти, чувство вины перед усопшим, ощущение бессмысленности жизни и внутренней опустошенности;
- 3) выраженное нарушение социального и профессионального функционирования;
- 4) продолжительность симптоматики не менее 6 мес.;
- 5) длительность выраженной дезадаптации не менее 1 мес.

В ряде исследований также описано формирование тяжелых реакций горя у пациентов с психическими заболеваниями [31].

Кроме того, обращает на себя внимание полиморфизм и степень выраженности реакции утраты. Так, на этапе отрицания у пациентов формируются галлюцинации воображения и симптоматика, сходная по психопатологическим проявлениям с флешбэками при ПТСР. На

этапе принятия формируется тяжелая, социально дезадаптирующая депрессия с витальными симптомами. Некоторые пациенты (пять из 20) «застевают» на этапе принятия (1-й этап по Т.А. Рандо), у них персистирует (до 7 лет) перитравматическая диссоциация по типу *compartment*. Остальным 15 больным не удается преодолеть этап реакции на утрату (2-й этап по Т.А. Рандо).

Весьма вероятно связь клинической симптоматики стресспровоцированного диссоциативного эпизода и симптомов основного заболевания. Как это описано выше, диссоциативные расстройства типа *compartment* находят свое продолжение в процессуальных проявлениях в виде различной истероформной симптоматики: массивные и стойкие конверсионные расстройства, необъяснимые неврологические симптомы.

Также на основании клинических наблюдений представляется возможным предположить, что наличие диссоциативного расстройства, возникающего на уже измененной почве, говорит об утяжелении симптоматики основного заболевания — шизофрении, — усилении прогрессивности процесса и усугублении проявления симптомов. Таким образом, возникновение стресспровоцированной диссоциации подразумевает ухудшение дальнейшего прогноза и, следовательно, социальной адаптации. При этом усугубление расстройств шизофренического спектра в одних случаях проявляется утяжелением симптоматики (присоединением ипохондрии и панического расстройства — семь наблюдений, переход неразвернутых бредовых идей в галлюциаторно-бредовой синдром — один случай), а в других — усилением негативных изменений личности (нарастание психопатоподобного, астенического дефектов).

ЛИТЕРАТУРА

1. Белокрылов И.В. Реактивные мании: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1997. — 149 с.
2. Симпсон Т.П. О шизоидных истериках // 1-й Всеросс. съезд по психоневр. — М., 1923. — С. 9.
3. Шахламов А.В. Шизофрения, протекающая по типу псевдодневроза: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1989. — 179 с.
4. Шевалев Е.А. Классификация неврозов // В кн.: Труды первого украинского съезда невропатологов и психиатров. — 1935. — С. 453–466.
5. Allen J.G. Traumatic relationships and serious mental disorders. — New York: Wiley, 2001. — 460 p.
6. Bernstein E.M., Putnam F.W. Development, reliability, and validity of a dissociation scale // J. Nerv. Mental. Disease. — 1986. — Vol. 174. — P. 727–735.
7. Betensky J.D., Robinson D.G., Gunduz-Bruce H. et al. Patterns of stress in schizophrenia // Psych. Res. — 2008. — Vol. 160. — № 1. — P. 38–46.
8. Bowlby J. Attachment, communication, and the therapeutic process. A secure base: Parent-child attachment and healthy human development. — 1988. — P. 137–157.
9. Buckley P., Miller B.J., Lehrer D.S. et al. Psychiatric comorbidities and schizophrenia // Schiz. Bull. — 2009. — Vol. 35. — P. 383–402.
10. Dupré E. Les Cenestopathies // Mouv. Medical. — 1913. — Vol. 23. — P. 3–22.
11. Freud S. The standard edition of the completed psychological works. — London, The Hogarth press and institute of psycho-analysis, 1914–1916. — Vol. 14. — P. 243–258.
12. Hart van der O., Witztum E., Friedman B. From hysterical psychosis to reactive dissociative psychosis // J. Traum. Stress. — 1993. — Vol. 1. — № 1. — P. 1–13.
13. Holmes E.A., Brown R.J. et al. Are there two qualitatively distinct forms of dissociation? A review and some clinical implications // Clin. Psychol. Rev. — 2005. — Vol. 25. — P. 1–23.
14. Horowitz M.J. Post-traumatic Stress Disorder // Behav. science & Thelaw. — 1983. — Vol. 1. — P. 9–23.
15. Janet P. L'autosomatisme psychologique // P. Janet. — Paris Alcan, 1889. — 469 p.
16. Kahn E. Die verschrobene Psychopaten. Die psychopatischen Persönlichkeiten // Handb. Geist. Leipz. — 1928. — Bd. 5. — T.I. — P. 448.
17. Kihlstrom J.F. Dissociative disorders // Compr. Handb. Psychopath. — 3rd ed. — 2001. — P. 259–276.
18. Kolk Van der B.A., Brown P., Hart Van der O. Pierre Janet on post-traumatic stress // J. Traum. Stress. — 1989. — Vol. 2. — P. 365–378.

³ В современном пересмотре DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) симптомы осложненного горя в отдельную категорию не выделяются и распределены между проявлениями большого депрессивного расстройства и ПТСР.

19. *Kubler-Ross E.* On death and dying. — New York: Macmillan, 1969. — 304 p.
20. *Lindemann E.* Symptomatology and management of acute grief // *Am. J. Psych.* — 1944. — Vol. 101. — P. 141–148.
21. *Marmar C.R., Weiss D.S., Metzler T.J. et al.* Characteristics of emergency services personnel related to peritraumatic dissociation during critical incident exposure // *Am. J. Psych.* — 1996. — Vol. 153. — P. 94–102.
22. *Phillips K.A., Pinto A., Menard W. et al.* Obsessive-compulsive disorder versus body dysmorphic disorder; a comparison study of two possibly related disorders // *Depr. Anx.* — 2007. — Vol. 24. — P. 399–409.
23. *Popper E.* Der schizophrene Reaktionstypus // *Z. Ges. Neurol. Psychiat.* — 1920. — Vol. 62. — P. 194–207.
24. *Rando T.A.* The increased prevalence of complicated mourning: The onslaught is just beginning // *Omega.* — 1992–1993. — Vol. 26. — P. 43–60.
25. *Shear M.K., Simon N., Wall M.* Complicated grief and related bereavement issues for DSM-V // *Depress. Anxiety.* — 2011. — Vol. 28. — № 2. — P. 103–117.
26. *Schneider K.* Die psychopathischen Persönlichkeiten. — Wien, 1940. — 104 p.
27. *Spitzer C., Spelsberg B., Freyberger H.* Dissociative experiences and psychopathology in conversion disorders // *J. Psychosom. Res.* — 1999. — Vol. 46. — № 3. — P. 291–294.
28. *Walker E., Mittal V., Tessner K.* Stress and hypothalamic-pituitary-adrenal axis in the developmental course of schizophrenia // *An. Rev. Clin. Psychol.* — 2008. — Vol. 4. — P. 189–216.
29. *Vogel M., Braungardt T., Grabe H.J.* Detachment, compartmentalization, and schizophrenia: linking dissociation and psychosis by subtype // *J. Tr. Dissoc.* — 2013. — Vol. 5. — № 14. — Vol. 3. — P. 273–287.
30. *Yu J., Ross C.A., Keyes B.B., et al.* Dissociative disorders among Chinese inpatients diagnosed with schizophrenia // *J. Tr. Dissoc.* — 2010. — Vol. 11. — № 3. — P. 358–372.
31. *Zisook S., Shuchter S.R.* Depression through the first year after the death of a spouse // *Am. J. Psych.* — 1991. — Vol. 148. — P. 1346–1352.

Германова Ксения Николаевна — аспирант Первого МГМУ им. И.М. Сеченова, Москва

E-mail: germanova.kn@gmail.com

Читлова Виктория Валентиновна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

УДК 616.89-008.441.44; 616.89-02-084

**Депрессии юношеского и молодого возраста:
предикторы прогноза суицидального риска***Adolescent depressive disorders: predictors of suicidal risk prognosis*Казьмина О.Ю., Медведева Т.И., Щелокова О.А., Каледа В.Г.
Научный центр психического здоровья РАМН, МоскваKaz'mina O.Yu., Medvedeva T.I., Shchyolokova O.A., Kaleda V.G.
Mental Health Research Center of RAMS

11

Цель исследования. Выявить предикторы прогноза суицида у больных с депрессией в юношеском возрасте на основании реконструкции субъективных семантических пространств.

Материал исследования составили депрессивные больные с суицидальными тенденциями (14 чел.), больные с депрессией без суицидальных тенденций (30 чел.) и контрольная группа здоровых лиц (60 чел.).

Метод исследования — анализ образов, используемых для символизации страха смерти.

Результаты. Выявлена специфика в характере связи между понятиями «смерть», «болезнь», «жизнь» и «здоровье» у сравниваемых групп лиц. У большинства испытуемых контрольной группы понятие «смерти» недостаточно проработано, для изображения «смерти» используется общеупотребимый символ, что помогает обезличить смерть и справиться со страхом смерти. У больных депрессией понятие «смерти» проработано более детально, чем в норме. Эти пациенты представляют «смерть» как страдание и боль и сближают с понятием «болезнь». У испытуемых, имевших суицидальные тенденции, рассказ о «смерти» вписан в общую концепцию, в их представление о мире. Понятие «смерти» связано с освобождением от страданий, а в семантическом поле приближено к понятиям «красота», «справедливость» и «польза». Понятие «смерть» имеет динамический аспект и является, скорее, «выходом» в новую жизнь, избавленную от страданий.

Вывод. Полученные результаты имеют значение для более эффективной диагностики суицидального риска у больных с депрессией и могут использоваться для построения психотерапевтической работы.

Ключевые слова: юношеский возраст; депрессия; суицидальный риск; семантический дифференциал; семантическое поле; проективный рисунок.

The aim of the study was to reveal predictors of suicidal risk prognosis in adolescent patients with depressive disorders on the basis of reconstruction of subjective semantic spaces.

Materials included depressive patients with suicidal trends ($n = 14$), patients with depression without suicidal tendencies ($n = 30$), and the healthy controls ($n = 60$).

Method. Images used for symbolization of fear of death were analyzed.

Results. Specificity was revealed in the character of association between the notions of «death», «disease», and «life» and «health» in the compared groups of people. The notion of «death» was insufficiently worked through in the majority of subjects from the control group. Current symbol was used for depiction of «death», which helped them to depersonalize death and to cope with the fear of death. The notion of «death» in patients with depressive disorders was worked through in more detail, than in the norm. These patients imagine «death» as suffering and pain and they bring it together with the notion of «illness». The story about «death» in subjects with suicidal trends is included in the general conception, in their idea of the world. The notion of «death» is associated with deliverance from sufferings, and it is close to the notions of «beauty», «justice», and «benefit» in the semantic field. The notion «death» has a dynamic aspect, and it is sooner «an exit» to a new life without sufferings.

Conclusion. The obtained results are very important for more effective diagnostics of suicidal risk in patients with depressive disorders and they may also be used for construction of psychotherapeutic work.

Keywords: adolescence; depressive disorder; suicidal risk; semantic differential; semantic field; projective drawing.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на двукратное снижение распространенности суицидов за период с 2000 по 2013 г. (с 39,1 до 19,6 чел. на 100 000 населения) [12], Российская Федерация по-прежнему входит в число стран с высоким уровнем самоубийств. Особенно значимый вклад вносят самоубийства в структуру смертности в возрастной группе 15–29 лет, являясь второй по частоте причиной смерти [25]. При общей тенденции к снижению числа суицидов по стране остается стабильно высокая частота суицидов в подростково-ю-

ношеском возрасте в сравнении с другими странами [2]. В 2009 г. этот показатель составил 19,5 человек на 100 000 в возрастной группе 15–19 лет, 29,8 на 100 000 в возрасте 20–24 лет, 35,5 на 100 000 в группе 25–29 лет [10].

Реализовавшись однажды в виде суицидальной попытки, суицидальные тенденции в подростковом возрасте в дальнейшем имеют свойство закрепляться в виде устойчивого паттерна поведения, стереотипной поведенческой стратегии [16]. По некоторым данным, до 50% лиц, предпринявших суицидальную попытку в подростковом возрасте, совершают повторные по-

пытки в дальнейшем и до 11% из них погибают вследствие суицида [26]. После первой попытки самоубийства может происходить формирование и развитие «жизненного сценария» — социально обусловленных стратегий поведения, зафиксированных в субъективных системах значений суицидента [9], причем формируется не только выраженное негативное отношение к жизни, но и своеобразное позитивное ценностное отношение к смерти, характерные для так называемого истинного суицида [15].

Учитывая легкость формирования устойчивых паттернов суицидального поведения по типу «клише» в подростковом и юношеском возрасте и существенно возрастающий риск смерти от суицида при наличии суицидальных попыток в анамнезе [18, 19], эффективные вмешательства в рамках превенции, интервенции и поственции суицидов в этом возрастном периоде особенно важны [6, 7].

Общеизвестно, что среди основных факторов риска суицида на первом месте стоят депрессивные состояния. Порядка 15% больных депрессией предпринимают суицидальные попытки, до 60% умерших от суицида страдали депрессией [20, 23]. В отношении подростков-суицидентов эти показатели еще выше: порядка 80% страдали тем или иным аффективным расстройством [24, 27].

Данные о частоте суицидальных мыслей и попыток у юношей, страдающих эндогенной депрессией, довольно разноречивы [16, 17]. Приводятся разные цифры: чаще показатели равны 70% для суицидальных мыслей и 15% для попыток самоубийства.

Настоящее исследование направлено на выявление предикторов прогноза суицидального поведения депрессивных больных юношеского и молодого возраста. Выявление высокого риска развития суицидального поведения позволит вовремя начать психофармакологические и психотерапевтические интервенции, направленные на предупреждение суицида. Чаще всего для выявления суицидальных тенденций используются опросниковые методы [14]. Однако известно, что при депрессиях, особенно в юношеском возрасте, больные склонны к диссимуляции своих истинных переживаний и зачастую дают социально ожидаемые ответы. Поэтому было принято решение отказаться от опросников и анкетирования и использовать в исследовании проективные методы и анализ семантического материала.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Выделение предикторов прогноза суицидального риска у депрессивных больных юношеского возраста.

Задачи, способствующие достижению заявленной цели, следующие.

1. Реконструирование субъективных семантических пространств в норме, у больных депрессией с суицидальными тенденциями и без них.
2. Сравнение семантических пространств у выделенных групп испытуемых.

3. Анализ специфики образов, используемых для символизации страха смерти в выделенных группах.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось на базе отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН (директор — академик РАН А.С. Тиганов) и 13-й Московской психиатрической больницы (главный врач — А.Ю. Тер-Исраелян). Было обследовано 44 больных с депрессивным состоянием в рамках эндогенных аффективных расстройств (F31.3–F31.4, F32.1–F32.2, F33.1–F33.2 по МКБ-10). Тяжесть депрессивного состояния оценивалась однократно на момент включения в исследование по шкале Гамильтона для оценки депрессии (HDRS) — суммарный балл не менее 14, средняя сумма баллов $19,3 \pm 3$. Критериями исключения служили наличие бредовой и галлюцинаторной симптоматики, органических поражений ЦНС.

Больные с депрессивным состоянием были разделены на две группы. Пациенты, в анамнезе которых имелась как минимум одна суицидальная попытка, были отнесены к *группе больных депрессией с суицидальными тенденциями* (14 человек, средний возраст $25,4 \pm 2,12$). Больные депрессией без суицидальных тенденций составили подгруппу из 30 человек (средний возраст $30,6 \pm 1,53$), в дальнейшем эта подгруппа обозначается как *группа больных депрессией*. В *контрольную группу* вошли 60 человек (средний возраст $25,3 \pm 0,84$). Всего в исследовании приняли участие 104 испытуемых, 53 мужчины и 51 женщина. Группы статистически не различались по демографическим и возрастным показателям, за исключением группы больных депрессией, средний возраст которых был выше.

Для выявления предикторов суицида использовались следующие методики.

«Семантический дифференциал». Испытуемым предлагалось оценить понятия «вера», «красота», «жизнь», «здоровье», «честь», «болезнь», «справедливость», «смерть», «истина», «польза», «любовь» по биполярным шкалам: «быстрый», «сильный», «активный», «тяжелый», «горячий», «добрый», «твердый», «приятный», «напряженный», «большой», «красивый», «достойный», «глубокий», «толстый», «угловатый».

Для более точного анализа использовалась методика **«Проективный рисунок»**, в которой испытуемым предлагалось изобразить в любом удобном для них виде абстрактные понятия: «вера», «красота», «жизнь», «здоровье», «честь», «болезнь», «справедливость», «смерть», «истина», «польза», «любовь». После выполнения рисунков каждый из них обсуждался с испытуемым.

Обработка данных, полученных по методике «Семантический дифференциал», проводилась с помощью программы SPSS: процедура факторного анализа — анализ главных компонентов с поворотом по методу Варимакс с нормализацией Кайзера.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В процессе обработки результатов методики семантического дифференциала для *контрольной группы* было выделено три фактора (табл. 1).

Таблица 1
Контрольная группа. Факторный анализ, суммы квадратов нагрузок после вращения

Component (компоненты)	Total (сумма)	% of variance (% от общей дисперсии)	Cumulative % (накопленный % от общей дисперсии)
1	8,781	58,537	58,537
2	2,626	17,506	76,043
3	1,878	12,521	88,565

Таблица 2
Контрольная группа. Факторные нагрузки после вращения

	Component (компоненты)		
	1	2	3
1 «быстрый»	,052	,013	,895
2 «сильный»	,943	,121	,123
3 «активный»	,865	-,047	,463
4 «тяжелый»	-,284	,923	,008
5 «горячий»	,778	-,088	,288
6 «добрый»	,944	-,219	,016
7 «твердый»	,219	,844	-,305
8 «приятный»	,902	-,338	,129
9 «напряженный»	-,159	,805	,445
10 «большой»	,944	,040	,074
11 «красивый»	,968	-,193	,025
12 «достойный»	,971	,068	,017
13 «глубокий»	,950	-,058	-,001
14 «толстый»	,642	,004	,638
15 «угловатый»	-,768	,423	,212

Анализ факторных нагрузок после вращения (табл. 2) показал, что характеристики понятий относятся к трем факторам в следующем порядке:

- 1) «сильный», «активный», «горячий», «добрый», «приятный», «большой», «красивый», «достойный», «глубокий», «толстый», к противоположному полюсу отнесен «угловатый»;
- 2) «тяжелый», «твердый», «напряженный»;
- 3) «быстрый».

По смыслу входящих в фактор понятий первый фактор получил название «активно-положительный», второй фактор — «сила», третий фактор — «скорость».

Для построения семантического пространства рассчитаны расстояния между понятиями в семантическом поле. Наиболее удаленными друг от друга оказались:

- понятие «болезнь» является удаленным от большинства понятий: «здоровье», «жизнь», «красота», «вера», «честь», «справедливость», «любовь», при этом «болезнь» наиболее далеко отстоит от понятий «жизнь» (2,34) и «любовь» (2,25);
 - понятие «смерть» также оказалось в достаточном отдалении от всех, исключая «болезнь», при этом наиболее отдаленным от «смерти» оказалась «любовь» (2,01);
 - понятие «честь» оказалось достаточно удаленным от всех понятий, кроме понятия «справедливость» (0,26).
- Наиболее близкими друг к другу оказались понятия:
- «здоровье» и «красота» (0,38), «польза» (0,34), «любовь» (0,45);
 - «болезнь» и «смерть» (0,48);
 - «истина» и «вера» (0,36), «справедливость» (0,49);
 - «справедливость» и «честь» (0,26).

Размещение понятий в семантическом пространстве, в координатах факторов 1 и 2, представлено на рис. 1.

Также была подсчитана частота встречаемости образов, используемых для изображения понятий «смерть», «жизнь», «здоровье» и «болезнь» для каждой группы испытуемых по результатам методики «Проективный рисунок». Для этих понятий в контрольной группе были выделены следующие группы образов (табл. 3).

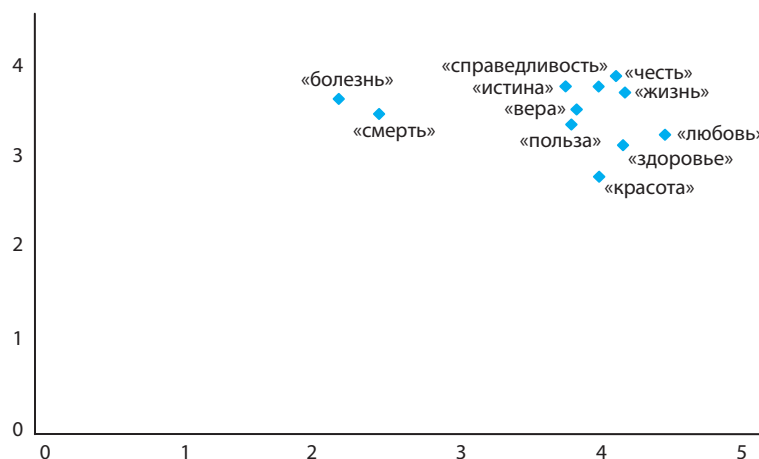


Рис. 1. Семантическое поле для контрольной группы

Таблица 3

Контрольная группа. Группы образов в «Проективном рисунке»

Понятие	Группы образов, расположенные по убыванию частоты встречаемости (указана в скобках). Для каждой из групп образов приведены примеры ответов испытуемых, их пояснения к рисункам
«Здоровье»	<p>Здоровье как способность радоваться жизни (25 ответов или 41,7%): «Когда радуешься жизни», «Радость», «Счастье», «Движение», «Молодость», «Молодка, водка и селедка», «Ребенок, который играет, резвится», «Веселящиеся дети».</p> <p>Здоровье как естественное состояние (19 ответов или 31,7%): «Когда нормальное состояние» (человека, растения), «Нормальный цветок», «Состояние человека, когда ему хорошо», «Когда человек здоров, с ним все хорошо», «Целый человек. Он довольный, радостный», «Когда у человека полно сил, энергии, то он здоров», «Когда много сил».</p> <p>Природа: аналоги силы в природе, природные источники здоровья (16 ответов или 26,7%): «Медведь», «Толстый долголетний дуб», «Растение», «Цветы», «Ягоды, они полезны», «Вода», «Море, солнце, песок».</p> <p>Медицина и фармакология (8 ответов или 13,3%): «Хирургическая кушетка», «Аптека», «Чаша со змеей», «Красный крест», «Профилактика, прививки».</p> <p>Внутренние органы (5 ответов или 8,3%): «Сердце, большое и красное, которое качает кровь», «Сердце и мозг как физическое и психическое здоровье».</p> <p>Негативное определение здоровья (4 ответа или 6,6%): «Когда нет температуры», «Когда хорошо себя чувствуешь», «Курицы без птичьего гриппа».</p> <p>Здоровье как сила, способность сделать что-то (2 ответа или 3,3%): «Дееспособность», «Когда много рук, и все можешь».</p> <p>Здоровье как идеальное состояние (2 ответа или 3,3%): «Это как такой снеговик, у него все части ровные, идеальные, здоровые», «Когда все со всем связано»</p>
«Жизнь»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Движение и рост в природе (25 ответов или 41,7%): «Зеленое растение. Оно извилистое, потому что всякое случается в жизни. Но все равно оно живет и растет дальше», «Листочки тянуться к солнцу», «Росток, который тянется к солнцу», «Цветок тянется к солнцу», «Цветы, луг», «Весна, все распускается», «Трава», «Улитка ползет», «Птица», «Коала», «То, что я видела под микроскопом, что-то движется», «ДНК», «Планета вертится». 2. Водные стихии (12 ответов или 20%): «Море», «Родник, который дает жизнь», «Река», «Пруд», «Вода», «Источник жизни, источник жизненной энергии». 3. Продолжение жизни (11 ответов или 18,3%): «Рождение» (ребенка, животного, птенца), «Будущее поколение», «Спящий ребенок», «Дети», «Мама с ребенком смотрят на самолетик», «Беременная женщина». 4. Солнце (11 ответов или 18,3%): «Солнце», «Восход солнца», «Облачка, небо», «Свет, восход». 5. Движение вокруг человека, внутри него (9 ответов или 15%): «Когда кровь движется по венам», «Это много частиц, они все движутся хаотично. А это как бы человек, наблюдатель. Все движется вокруг него», «Это в середине человек, и все вокруг него крутятся: друзья, любовь здесь, учеба, работа, развлечения, дела всякие», «Движение вокруг человека». 6. Отрезок от рождения до старости (8 ответов или 13,3%): «Дорога от рождения до смерти», «Беговая дорожка где финиш — это смерть», «Стрела — как направленность в жизни», «Поле, которое человек должен пройти». 7. Древо жизни (8 ответов или 13,3%): «Дерево жизни», «Дуб», «Дерево. Здесь на ветках все есть. Ветки — как головы всех животных», «Пальмы». 8. Абстрактные образы (8 ответов или 13,3%): «Что-то яркое, разноцветное», «Что-то цветное», «Разноцветные полосы», «Яркие цвета». 9. Память (4 ответа или 6,7%): «Память», «Годы», «Опыт», «Осознание»
«Болезнь»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Медицина и фармакология (23 ответа или 38,3%): «Градуслик», «Лекарство», «Это каталка больничная», «Больничная кровать», «Врачи», «Больница», «Аптека». 2. Болезнь как ограничение возможностей (20 ответа или 33,3%): «Болезнь — это когда как будто у тебя перед глазами весь мир, но тебе не дают на него смотреть», «Когда ничего нельзя», «Как преграда к жизни и радости», «Все гуляют, а больному нельзя. Болезнь его ограничивает, не дает гулять, играть, общаться», «Ну... это дом. Это когда ты сидишь дома... и все», «Слабость», «Беспомощность», «Усталость, апатия, избегание», «Везде паутина, потому что нет сил убираться», «Когда идет дождь, и тебе плохо». 3. Больной (19 ответов или 31,7%): «Больной», «Человек лежит, болеет», «Это изможденный человек, у него и рот такой, и весь он слабенький, худой», «Старушка с клюшкой», «Старая бабушка», «Старость», «Больной организм в целом». 4. Болезнь как ненормальное состояние (15 ответов или 25%): «Температура, все в тумане», «Половинка человека. Когда человек здоров — это целый человек», «Расколотое сердце», «Увядший цветок», «Нарушение процессов в организме», «Структура белка распалась», «Связи распались, развалились. Ничего больше не функционирует», «При болезни ведь все корявое, страшное такое. Вот это как бы шрамы, раны такие», «Бутылки с водкой, сигареты, наркотики — это все ненормально. Это болезнь для человека, да и для общества тоже». 5. Конкретные болезни (5 ответов или 8,3%): «Вирус СПИДа», «Простуда», «Курицы с птичьим гриппом». 6. Нечто противное (3 ответа или 5%): «Грязь», «Болото, все гниет, воняет. И тебя туда затягивает»
«Смерть»	<ol style="list-style-type: none"> 1. «Смерть с косой» (17 ответов или 28,3%): «Старуха-смерть», «Она без тела», «С большой косой», «С косой и в черном халате», «В плаще», «В капюшоне», «С черным нимбом», «Вот пальцы костяные», «Это такое существо. У него здесь нож, штопор, ножницы — как орудия. Оно в темной накидке, или в темном плаще. И еще у него такие желтые глаза, они горят в темноте, светятся». 2. Места захоронения (16 ответов или 26,7%): «Кладбище», «Ящичек», «Могила», «Холм с крестом», «Памятник», «Гроб». 3. Смерть как начало (13 ответов или 21,7%): «Начало чего-то нового», «Заслуженный отдых», «Начало новой жизни», «Новое и неизведанное», «Смерть как чистый лист — не просто конец, а начало чего-то нового. Можно начинать сначала, снова все исписать, снова сделать ошибки...», «Смерть — это еще не конец. Это перевоплощение. Одно умирает и становится другим», «Круговорот в природе». 4. Смерть как конец (11 ответов или 18,3%): «Конец существования», «Завершение», «Прочитанная книга», «Занавес закрывается, все прекращается», «Это способ убрать меня из мира». 5. Незнание (7 ответов или 11,7%): «Дверь, за которой неизвестно что. То есть, может быть, там ничего нет, а может быть, что-то есть. Но пока она закрыта, этого никто не узнает», «Пещера», «Чернота», «Что-то черное», «Темнота и больше ничего понять нельзя». 6. Пустота (7 ответов или 11,7%): «Стена, а за ней пустота, ничто», «Пустота, страх». 7. Сстрадание (6 ответов или 10%): «Боль», «Слезка», «Страдающий человек», «Война», «Больница», «Потоп». 8. Останки (5 ответов или 8,3%): «Череп», «Череп Адама в пещере», «Скелет». 9. Абстрактные символы (5 ответов или 8,3%): «Море», «Лодка», «Камень», «Черный ворон»

Испытуемые контрольной группы дают больше всего образов, соответствующих в их представлении понятию «жизнь» (в среднем по 1,6 ответов на человека, тогда как для понятий «здоровье», «болезнь» и «смерть» этот показатель равен 1,35; 1,42 и 1,45 соответственно). Это может быть свидетельством наибольшей проработанности понятия «жизнь», по отношению к остальным.

Понятия «жизнь» и «здоровье» в контрольной группе оцениваются схожим образом: они связаны с природой и естественностью. Для изображения понятия «жизнь» испытуемые контрольной группы часто использовали образы, связанные с ростом, а также движением («жизнь» представляется им скорее подвижной, чем статичной). Многие также изображали не саму «жизнь», а ее источники.

«Болезнь» противопоставлена «жизни» и «здоровью» и характеризуется как ненормальное состояние, ограничение возможностей. Это понятие также связывается с медициной и фармакологией, часто изображается больной человек.

Для изображения «смерти» большинство испытуемых использует общепотребимое выражение — «смерть с косой». Следует также отметить, что данный образ у многих испытуемых контрольной группы тесно связан с образом жизни. Испытуемые даже неспособны разредить их в своих рисунках. Если жизнь еще изображают отдельно, то смерть в большинстве случаев рисуется вместе с жизнью и объясняется через нее (например, как окончание жизни, как нечто противопоставленное ей и др.).

В результате обработки результатов методики семантического дифференциала в группе *больных депрессией* было выделено четыре фактора (табл. 4).

Таблица 4

Больные депрессией. Факторный анализ, суммы квадратов нагрузок после вращения

Component (компоненты)	Total (сумма)	% of variance (% от общей дисперсии)	Cumulative % (накопленный % от общей дисперсии)
1	7,392	49,281	49,281
2	2,432	16,211	65,492
3	2,255	15,034	80,525
4	1,916	12,775	93,301

Анализ факторных нагрузок после вращения (табл. 5) показал, что характеристики понятий можно отнести к четырем факторам в следующем порядке:

- 1) «сильный», «активный», «горячий», «добрый», «приятный», «большой», «красивый», «достойный», на противоположном полюсе — «угловатый»;
- 2) «тяжелый», «твердый», «напряженный»;
- 3) «быстрый» и «глубокий»;
- 4) «толстый».

Несмотря на то, что количество факторов увеличилось по сравнению с контрольной группой, первые два фактора остались прежними (первый фактор — «актив-

но-положительный», второй фактор — «сила», третий фактор — «скорость»).

Были рассчитаны расстояния между понятиями в семантическом пространстве в координатах факторов, выделенных на контрольной группе. Наиболее «удаленными» друг от друга оказались:

- понятие «болезнь» является удаленным от большинства таких понятий, как «красота», «честь», «справедливость», «польза», «любовь», при этом «болезнь» наиболее далеко отстоит от понятия «красота» (2,05);
- понятие «смерть» оказалось в достаточном отдалении от «красоты» (1,77).

Наиболее близкими друг к другу оказались следующие понятия:

- «честь» и «справедливость» (0,22), «истина» (0,22);
- «польза» и «любовь» (0,18), «здоровье» (0,26).

Таблица 5

Больные депрессией. Факторные нагрузки после вращения

	Component (компоненты)			
	1	2	3	4
1 «быстрый»	,337	-,016	,718	,413
2 «сильный»	,871	-,085	,459	-,008
3 «активный»	,899	,062	,258	,266
4 «тяжелый»	-,040	,889	-,018	-,345
5 «горячий»	,908	,170	-,233	-,012
6 «добрый»	,864	-,078	,232	,364
7 «твердый»	,089	,908	,070	,272
8 «приятный»	,870	-,253	,230	,322
9 «напряженный»	-,471	,791	-,192	-,268
10 «большой»	,937	-,132	,185	-,027
11 «красивый»	,833	-,150	,388	,317
12 «достойный»	,798	-,086	,371	,422
13 «глубокий»	,190	-,016	,948	-,004
14 «толстый»	,225	-,126	,121	,938
15 «угловатый»	-,926	,139	-,152	-,121

Размещение понятий в семантическом пространстве, в координатах факторов 1 и 2 показано на рис. 2.

Для понятий «смерть», «жизнь», «здоровье» и «болезнь» в группе больных депрессией были выделены следующие группы по результатам методики «Проективный рисунок» (табл. б).

Можно заметить, что понятие «здоровье» для группы больных депрессией, в отличие от контрольной, связано прежде всего с врачебной помощью. То есть здоровье не воспринимается ими как естественное состояние. В разговоре некоторые больные и сами отмечали, что «здоровье» для них нечто труднодостижимое и почти нереальное. Изображений и описаний «здоровья» как способности радоваться жизни в группе больных депрессией на несколько порядков меньше, чем в контрольной группе (13,3 и 41,7% ответов соответственно).

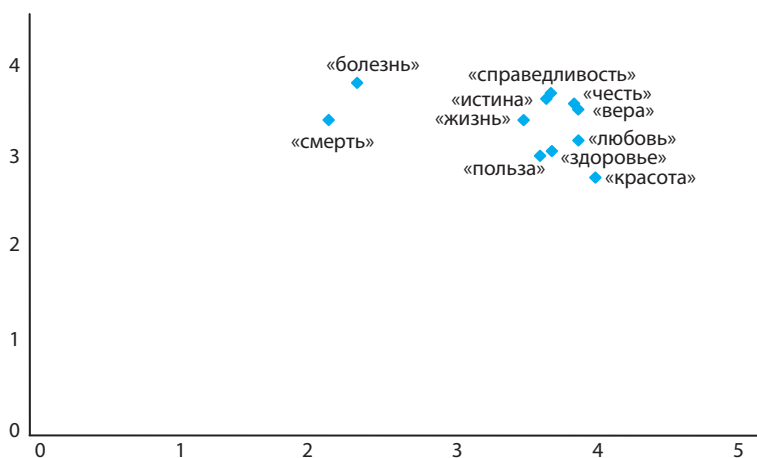


Рис. 2. Семантическое поле для больных депрессией

Об ангедонии, подавленном настроении, не зависящем от обстоятельств, свидетельствуют все описания симптомов депрессии.

Также изображение и описание «здоровья» больными депрессией походит к «болезни» в представлениях контрольной группы (и то и другое испытываемые в этих группах связывают в первую очередь с медициной

и фармакологией). Для контрольной группы медицинские учреждения и медработники приобретают смысл в ситуации болезни. Для группы больных депрессией «здоровье» уже связано с больницей и врачами, которые помогают его восстанавливать в данный момент (так как они уже сейчас находятся в ситуации болезни) и будут поддерживать в будущем.

Таблица 6

Больные депрессией. Группы образов в «Проективном рисунке»

Понятия	Группы образов, расположенные по убыванию частоты встречаемости (указана в скобках). Для каждой из групп образов приведены примеры ответов испытуемых, их пояснения к рисункам
«Здоровье»	1. Медицина и фармакология (8 ответов или 26,7%): «Врачи», «Больница». 2. Здоровье как сила, способность сделать что-то (7 ответов или 23,3%): «Способность помочь ближнему. Когда есть силы не только на себя и родных, но и на остальных людей», «Сила, сильный человек», «Красота и сила», «Спортсмен», «Это футбольный мяч (показывает). Это здоровый человек, и он играет». 3. Здоровье как хорошее состояние (6 ответов или 20%): «Ну, я это сказать могу, а как нарисовать... Скорая чтоб больше не приезжала, чтоб больше не было плохо», «Хорошее самочувствие, когда хорошо», «Когда хороший обмен веществ. От него все здоровье зависит, от пищи». 4. Природа (аналоги силы в природе) (4 ответа или 13,3%): «Дуб — достиг высот, опирается в небо, умеет противостоять натискам и непогоде», «Дерево». 5. Здоровье как способность радоваться жизни (4 ответа или 13,3%): «Улыбка», «Радоваться жизни». 6. Здоровье как идеальное состояние (1 ответ или 3,3%): «Совершенное владение телом, разумом, психикой». 7. Внутренние органы (1 ответ или 3,3%): «Сердце»
«Жизнь»	1. Отрезок времени (8 ответов или 26,7%): «То, что происходит за целый день», «Отрезок времени», «Дорога, по которой человек идет», «Длинная дорога», «Полосы: плохие и хорошие». 2. Водные стихии (4 ответа или 13,3%): «Жизнь это как родник», «Течет вода, и она все питает, дает жизнь», «Это как река... Ну, не вода, а как бы жизненная энергия, сила... Она дает жизнь... А это ива над водой». 3. Древо жизни как устойчивый символ (4 ответа или 13,3%): «Дерево», «Пальма, и люди собирают бананы». 4. Бесконечность (4 ответа или 13,3%): «Бесконечность», «Космос», «Вечная жизнь», «Жизнь как поезд, который все время движется вперед». 5. Объяснение через другие предложенные понятия (3 ответа или 10%): «Любовь», «Здоровье», «Жизнь — это когда здоровье есть. А без здоровья — что за жизнь?». 6. Природа (3 ответа или 10%): «Жизнь связана с природой: солнце, небо и земля», «Солнышко и травка», «Планета Земля». 7. Взаимодействие (3 ответа или 10%): «Я взаимодействую с другими людьми», «Семья, друзья», «Ряд бесконечно уходящих вдаль людей. И то с ними встречаешься, потом расходишься...». 8. Продолжение жизни (2 ответа или 6,7%): «Это ребенок. Он держится за лавочку», «Много людей. И ребенок»
«Болезнь»	1. Болезнь как ненормальное состояние (10 ответов или 33,3%): «Когда болеешь, то насморк и температура... Не знаю, как это нарисовать...», «Градусник. Как будто температура», «Слабость», «Болезнь возникает от перегрузок», «Когда человеку плохо», «Все плохое», «Беда», «Сломанное дерево». 2. Болезнь как ограничение возможностей (7 ответов или 23,3%): «Немощь», «Беспомощность», «Человек, просящий милостыню», «Человек согнутый, у которого нет желания и сил», «Неверие в себя, наговаривание на себя», «Ты не совершенен. Психические расстройства ведут к другим недугам». 3. Больной (7 ответов или 23,3%): «Это кровать. Человек лежит под одеялом», «Человек под капельницей». 4. Медицина и фармакология (5 ответов или 16,7%): «Градусник. Как будто температура», «Скорая помощь», «Больница», «Таблетки». 5. Боль (3 ответа или 10%): «Боль»

Понятия	Группы образов, расположенные по убыванию частоты встречаемости (указана в скобках). Для каждой из групп образов приведены примеры ответов испытуемых, их пояснения к рисункам
«Смерть»	1. Боль и страдание (9 ответов или 30%): «Боль», «Боль, когда теряем близких», «Когда плохо», «Горе», «Страдание», «Потеря кого-то, чего-то», «Страх». 2. Гибель (5 ответов или 16,7%): «Когда заболел, и врачи не смогли спасти. Душа покидает тело», «Когда душа уходит из тела», «Деревья погибают, человек». 3. Места захоронения (5 ответов или 16,7%): «Могила», «Смерть так это фоб», «Гробак». 4. Отказ рисовать и обсуждать (5 ответов или 16,7%). 5. Останки (3 ответа или 10%): «Труп», «Скелет». 6. Смерть с косой (2 ответа или 6,7%): «Коса. Смерть черная в капюшоне с косой». 7. Неизвестность (2 ответа или 6,7%): «Неизвестность». 8. Одиночество (2 ответа или 6,7%): «Одиночество»

Для группы испытуемых с суицидальными тенденциями, в результате факторного анализа выделено четыре фактора (табл. 7).

Таблица 7

Больные депрессией с суицидальными тенденциями. Факторный анализ, суммы квадратов нагрузок после вращения

Компонент (компоненты)	Total (сумма)	% of variance (% от общей дисперсии)	Cumulative % (накопленный % от общей дисперсии)
1	4,837	32,248	32,248
2	2,714	18,094	50,342
3	2,676	17,843	68,185
4	2,353	15,689	83,874

Анализ факторных нагрузок после вращения (табл. 8) показал, что характеристики понятий (прилагательные — признаки) можно отнести к четырем факторам в следующем порядке:

- 1) «активный», «добрый», «приятный», «красивый», «достойный», на противоположном полюсе находится «толстый»;
- 2) «быстрый», «сильный», на противоположном полюсе — «горячий» и «тяжелый»;
- 3) «большой» и «глубокий», на противоположном полюсе — «толстый», «угловатый»;
- 4) «твердый» и «напряженный».

И в этой группе два первых фактора остались прежними, первый фактор — «активно-положительный», второй фактор — «скорость и сила», третий фактор — «размер», четвертый — «напряжение».

Таблица 8

Больные депрессией с суицидальными тенденциями. Факторные нагрузки после вращения

	Component (компоненты)			
	1	2	3	4
1 «быстрый»	-,063	,759	,419	-,187
2 «сильный»	-,113	,524	,112	-,311
3 «активный»	,888	,040	,272	-,090
4 «тяжелый»	-,295	-,814	-,179	,412
5 «горячий»	,091	-,867	,156	-,267
6 «добрый»	,940	,094	,080	-,252
7 «твердый»	-,271	-,119	-,258	,809
8 «приятный»	,867	-,074	-,132	-,449
9 «напряженный»	-,416	-,377	-,039	,734
10 «большой»	,092	,349	,612	-,385
11 «красивый»	,888	-,137	,160	-,172
12 «достойный»	,881	,074	,409	-,075
13 «глубокий»	,229	,310	,897	-,079
14 «толстый»	-,604	,156	-,642	-,103
15 «угловатый»	-,257	,105	-,694	,560

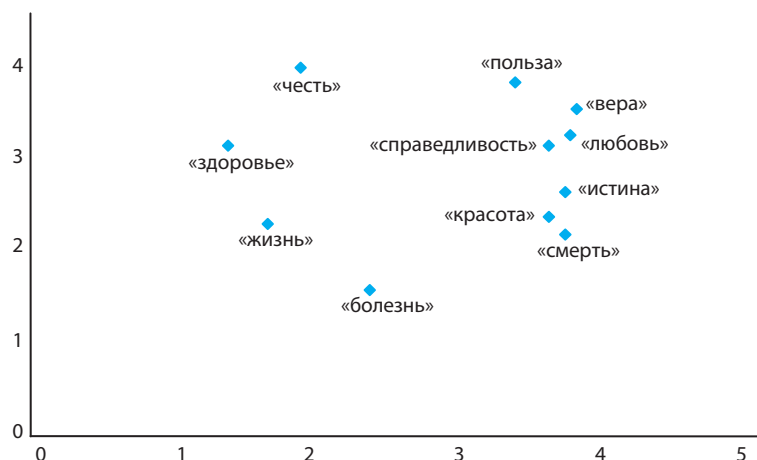


Рис. 3. Семантическое поле для группы с суицидальными тенденциями

Были рассчитаны расстояния между понятиями в семантическом пространстве в координатах факторов, выделенных на материале контрольной группы. Анализ данных, полученных в группе лиц с суицидальными тенденциями, показал, что наиболее удаленными друг от друга являются следующие понятия:

- «здоровье», «честь» и «вера» удалены от «красоты», «смерти» и «истины».
- Наиболее близкими друг к другу оказались понятия: «красота» с «истиной» (0,25) и «смертью» (0,43);
- «справедливость», «любовь» и «польза» (между собой).

Распределение этих понятий в семантическом пространстве в координатах факторов 1 и 2 представлено на рис. 3.

Для понятий «смерть», «жизнь», «здоровье» и «болезнь» в группе лиц с суицидальными тенденциями были выделены следующие группы (табл. 9).

«Болезнь» изображается депрессивными больными с суицидальными тенденциями так же, как и в контрольной группе: это прежде всего ненормальное состояние, ограничение возможностей. Для объяснения понятия «здоровье» чаще всего используется изображение сердца. Как видно из приведенной таблицы, «жизнь» характеризуется этой группой испытуемых как страдание и тяжелое бремя, тогда как «смерть» является освобождением от этого страдания и мучений. Можно сказать, что окраска понятий «жизнь» и «смерть» у этой группы испытуемых, по сравнению с контрольной, инвертирована: «смерть» здесь является скорее позитивно окрашенной, в то время как «жизнь» — негативно окрашенной.

Данные, полученные в исследовании, показывают, что семантические пространства у больных депрессией с суицидальными тенденциями и без них качественно отличаются от семантических пространств испытуемых контрольной группы, имеют особый характер строения по сравнению с контрольной группой.

В семантическом пространстве испытуемых *контрольной группы* понятия «болезнь» и «смерть» находятся на значительном удалении от остальных понятий, обособлены от них. При этом они располагаются достаточно близко друг к другу (расстояние между ними 0,48). То есть понятия «болезнь» и «смерть» образуют пару, внутри которой значения приближены друг к другу.

Понятие «смерть» в контрольной группе изображается в первую очередь как «смерть с косой». Это помогает обезличить смерть, как бы отдалить ее от себя, тем самым справляясь со страхом смерти. Этот способ описан и другими исследователями как экранирование или погружение в зону «невидимости».

Остальные понятия (т.е. все, кроме «смерти» и «болезни») в семантическом поле контрольной группы расположены достаточно близко друг к другу и образуют группу позитивно окрашенных понятий. Анализ рисунков испытуемых также показал, что испытуемые схожим образом оценивают понятия «жизнь» и «здоровье», связывая их прежде всего с природой и естественностью. Следовательно можно говорить и об образовании второй пары понятий («жизнь» и «здоровье»), внутри которой значения также довольно близки. Эта пара понятий в семантическом поле противопоставлена понятию «болезнь». В рисунках и описаниях испытуемых контрольной

Таблица 9

Больные депрессией с суицидальными тенденциями. Группы образов в «Проективном рисунке»

Понятия	Группы образов, расположенные по убыванию частоты встречаемости (указана в скобках). Для каждой из групп образов приведены примеры ответов испытуемых, их пояснения к рисункам
«Здоровье»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Внутренние органы (7 ответов или 50%): «Здоровье — это сердце. Большое и красное...», «Сердце качает кровь по организму, а это дает здсфовье», «Главное — это сердце». 2. Отказ рисовать и обсуждать здоровье по причине его отсутствия (4 ответа или 28,6%): «Здоровье по молодости только. А потом все хуже, хуже», «Нет у меня никакого здоровья», «Ну, если б у меня было здоровье, разве я был бы в больнице?». 3. Природа (2 ответа или 14,3%): «Растение». 4. Здоровье как состояние гармонии (1 ответ или 7,1%): «Это я нарисовал человека. Здесь чакры. Они раскрыты. Ну, у человека много чакр. Вот когда они раскрыты — эта гармония с природой и есть здоровье»
«Жизнь»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Страдание (8 ответов или 57,1%): «Стршшиие», «Вообще жизнь — это страдание». 2. Отрезок времени (3 ответа или 21,4%): «То темная, то светлая полоса. Темная длиннее», «Полосы такие. Понимаете? Сначала красная, потом синяя, потом черная, потом снова красная и так далее...». 3. Тяжелое бремя (2 ответа или 14,3%): «Сложная штука эта жизнь. Ну как ее нарисуешь... Тяжелый мешок, ноша такая...», «Обуза такая. А потом человек ее сбрасывает — и легко». 4. Борьба (1 ответ или 7,1%): «Здесь добро, а здесь — зло (показывает). Они постоянно борются...»
«Болезнь»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Болезнь как ненормальное состояние (6 ответов или 42,9%): «Черное все, плохо», «Самое плохое, что человек чувствует», «Рождается человек здоровым, а потом все хуже и хуже, и хуже, здоровье идет на убыль... и конец». 2. Болезнь как ограничение возможностей (6 ответов или 42,9%): «Немощь», «Беспомощность». 3. Вера (2 ответа или 14,3%): «Это христианский крест. Потому что христианство — это болезнь. Ей болеют все люди... которые в это верят. Христианство делает людей слабыми...», «Вообще любая вера — это болезнь... Нет, ну есть, конечно, нормальные, они связаны с сатанизмом»
«Смерть»	<ol style="list-style-type: none"> 1. Смерть как освобождение (8 ответов или 57%): «Освобождение от боли», «Смерть — это хорошо. Ничего не мучает», «Тело успокаивается», «Уход от суеты в себя». 2. Смерть как начало (4 ответа или 28,6%): «Смерть — это перерождение. Это колесо сансары. Каждый отвечает за то, что он сделал сам. А рая и ада нет», «Выход души из тела в новый мир». 3. Неизвестность (2 ответа или 14,3%): «Вопросительный знак, потому что никто не знает, что будет после смерти», «Не знаю, что такое смерть. Я ее не видел»

ной группы также видно противопоставление понятий «жизнь» и «смерть».

В группе *больных депрессией* картина схожа: в семантическом пространстве понятия «болезнь» и «смерть» находятся на значительном удалении от остальных понятий, но достаточно близко друг к другу (расстояние между ними, так же как и в контрольной группе, равно 0,48). То есть понятия «болезнь» и «смерть» в группе больных депрессией также образуют пару, внутри которой значения приближены друг к другу.

Понятия «жизнь» и «здоровье» в семантическом поле группы больных депрессией в большей мере сближены, чем в контрольной группе. В беседе некоторые больные и сами отмечают: «Без здоровья — это не жизнь». При этом изображение и описание «здоровья» больными депрессией связано прежде всего с врачебной помощью, что в норме используется для характеристики понятия «болезнь».

В группе *больных депрессией с суицидальными тенденциями* картина существенно отличается от результатов, полученных в контрольной группе. Так, в семантическом поле этих больных понятие «смерть» оказалось в группе позитивно окрашенных понятий (наиболее близко оно расположено к понятию «красота», которое в норме приближено к «здоровью»). О позитивной окраске понятия «смерть» говорят и результаты методики «Проективный рисунок»: здесь «смерть» описана как освобождение от страданий и мучений, переносимых в жизни.

Понятие «жизнь» в семантическом поле этой группы испытуемых приближено к понятию «болезнь». «Жизнь» оценивается больными депрессией с суицидальными тенденциями негативно, а именно как страдание.

Окраска понятий «жизнь» и «смерть» у этой группы испытуемых, по сравнению с контрольной, инвертирована: «смерть» здесь является скорее позитивно окрашенным, а «жизнь» — негативно окрашенным понятием. Эта же особенность отмечена В.А. Тихоненко [1, 12]. Автор утверждает, что для появления суицидального поведения «требуется не только негативное отношение к жизни, но и своеобразное позитивное ценностное отношение к смерти».

В результатах всех групп испытуемых отмечены также и общие черты. Так, во всех группах существует схожее отношение к «болезни»: это прежде всего ненормальное состояние, ограничение возможностей. Понятие «болезнь» в семантических полях всех групп испытуемых отдалено от остальных и имеет негативную окраску.

Таким образом, результаты экспериментальной работы позволяют сделать вывод о наличии определенной специфики в характере связи между понятиями «смерть», «болезнь», «жизнь» и «здоровье» у обследованных групп лиц.

У большинства испытуемых контрольной группы понятие «смерти» как самостоятельное понятие недостаточно проработано, для его изображения используется общеупотребимый символ, что помогает обезличить смерть, как бы отдалить ее от себя, справляясь тем самым со страхом смерти. Испытуемые контрольной группы изображают «смерть» через понятие «жизни», которое является для них наиболее проработанным. Рассказы о «смерти» являются скорее размытыми, неопределенными, они состоят по большей части из общих рассуждений.

У больных *депрессией* понятие «смерти» проработано более детально, чем в норме, но все же не так хорошо, как в группе лиц с суицидальными тенденциями. Больные депрессией представляют «смерть», прежде всего, как страдание и боль, что сближает это понятие с понятием «болезни». Больные депрессией, в отличие от депрессивных пациентов с суицидальными тенденциями, не склонны сближать понятия «жизнь» и «болезнь».

В то же время у испытуемых, имевших *суицидальные тенденции*, рассказ о «смерти» оказывается вписанным в общую концепцию, в их представление о мире. Понятие «смерти» представлено в рассказах больных этой группы прежде всего как освобождение от страданий. В семантическом поле понятие «смерть» приближено к понятиям «красота», «справедливость» и «польза». У испытуемых с депрессией и суицидальными тенденциями также отмечается отрицание «смерти» как некоторого «конца» или «завершающей точки». «Смерть» здесь представлена в динамике и является скорее «выходом» в новую жизнь, избавленную от страданий. Характерно, что такой образ «смерти» не является устрашающим и негативным, а носит скорее защитную функцию.

Полученные результаты имеют значение для более эффективной диагностики суицидального риска у больных с депрессией. Выявление особого характера строения семантических пространств у больных депрессией позволит увеличить эффективность последующей (профилактической, консультативной, терапевтической) работы с ними. Становится возможным выявить зоны, выступающие в качестве психотерапевтических и психофармакологических мишеней [3, 4]. Таковыми у различных людей могут выступать: религиозные запреты (которые в использованной методике включены в понятие «вера»), эмоциональная привязанность к значимым близким («любовь»), эстетические представления («красота») и т.д. Рассмотрение этих зон в каждом конкретном случае позволит выстроить психотерапевтическую работу и сформулировать ее задачи с целью снижения риска суицида.

ЛИТЕРАТУРА

1. Амбрумова А.Г., Тихоненко В.А. Суицид как феномен социально-психологической дезадаптации личности // Актуальные проблемы суицидологии. — 1978. — Т. 82. — С. 6–28.

2. Иванова А.Е., Сабгайда Т.П., Семенова В.Г. и др. Смертность российских подростков от самоубийств. — М.: Детский фонд ООН (ЮНИСЕФ), 2011. — 131 с.

3. Казьмина О.Ю., Каледа В.Г. Выявление особенностей социальной поддержки у больных эндогенными психическими расстройствами юношеского возраста с целью их социальной адаптации. — Хабаровск, 1995. — Т. 1. — С. 43–44.
4. Казьмина О.Ю. Социальные сети и развитие социального поведения: Руководство по оценке уровня развития социального поведения старшеклассников. — М., 1993. — 48 с.
5. Олейчик И.В., Казьмина О.Ю., Зезюля Т.Н., Крылова Е.С. Когнитивно-бихевиоральная терапия резидуальных симптомов депрессии юношеского возраста // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. — 2002. — Т. 102. — № 9. — С. 22–25.
6. Олейчик И.В., Копейко Г.И., Баранов П.А. Особенности суицидального поведения при различных типах юношеских эндогенных депрессий // Современная терапия в психиатрии и неврологии. — 2013. — № 1. — С. 5–11.
7. Собкин В.С., Шмелев А.Г. Психосемантическое исследование актуализации социально-ролевых стереотипов // Вопросы психологии. — 1986. — Т. 1. — С. 124–136.
8. Молодежь в России: Статистический сборник / Росстат, ЮНИСЕФ. — 2010. http://www.gks.ru/free_doc/doc_2011/MOLODEG_RUS_2010.pdf.
9. Тихоненко В.А. Жизненный смысл выбора смерти // Человек. — 1992. — Т. 6. — С. 49–56.
10. Федеральная служба государственной статистики. «Российский статистический ежегодник». — 2013. http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/statistics/publications/catalog/doc_1135087342078.
11. Чистопольская К.А., Ениколопов С.Н., Казанцева В.Н., Пономаренко Л.П. Адаптация опросников отношения к смерти и страхов смерти и их применение в суицидологии // Тюменский медицинский журнал. — 2013. — Т. 15. — № 1. — С. 31–32.
12. Чистопольская К.А., Ениколопов С.Н., Магурдумова Л.Г. Медико-психологические и социально-психологические концепции суицидального поведения // Суицидология. — 2013. — Т. 4. — № 3 (12). — С. 26–36.
13. Чистопольская К.А., Ениколопов С.Н. Психологические защиты от страха смерти у людей с разным опытом суицидального поведения // Суицидология. — 2011. — Т. 2. — С. 14.
14. Bridge J.A., Goldstein T.R., Brent D. Adolescent suicide and suicidal behavior // J. Child Psychol. Psychiatry. — 2006. — Vol. 47. — № 3–4. — P. 372–394.
15. Bauer R.L., Chesin M.S., Jeglic E.L. Depression, delinquency, and suicidal behaviors among college students // Crisis. — 2014. — Vol. 35. — № 1. — P. 36–41.
16. Hawton K., Casanas I.C., Haw C., Saunders K. Risk factors for suicide in individuals with depression: a systematic review // J. Affect. Disord. — 2013. — Vol. 147. — № 1–3. — P. 17–28.
17. Ivarsson T., Larsson B., Gillberg C. A 2–4 year follow up of depressive symptoms, suicidal ideation, and suicide attempts among adolescent psychiatric inpatients // Eur. Child Adolesc. Psychiatry. — 1998. — Vol. 7. — № 2. — P. 96–104.
18. Kessler R.C., Blazer D.G., McGonagle K.A. et al. The prevalence and distribution of major depression in a national community sample: the National Comorbidity Survey // Am. J. Psych. — 1994. — Vol. 151. — P. 979–986.
19. Kielholz P. Multifactorial treatment of depression // Schweiz. Arch. Neurol. Neurochir. Psychiatr. — 1983. — Vol. 132. — № 2. — P. 215–224.
20. Linehan M.M., Heard H.L., Armstrong H.E. Naturalistic follow-up of a behavioral treatment for chronically parasuicidal borderline patients // Arch. Gen. Psychiatry. — 1993. — Vol. 50. — № 12. — P. 971–974.
21. Nock M., Borges G., Bromet E. et al. Cross-national prevalence and risk factors for suicidal ideation, plans, and attempts in the WHO World Mental Health Surveys // Brit. J. Psych. — 2008. — Vol. 192. — P. 98–105.
22. Nock M.K., Kazdin A.E. Examination of affective, cognitive, and behavioral factors and suicide related outcomes in children and young adolescents // J. Clin. Child Adol. Psychol. — 2002. — Vol. 31. — P. 48–58.
23. Preventing suicide: a global imperative. — Geneva: World Health Organization, 2014. — 92 p.
24. Spirito A., Brown L., Overholser J. et al. Attempted suicide in adolescence: A review and critique of the literature // Clin. Psychol. Rev. — 1989. — Vol. 9. — № 3. — P. 335–363.
25. Strandheim A., Bjerkeset O., Gunnell D. et al. Risk factors for suicidal thoughts in adolescence — a prospective cohort study: The Young-HUNT Study // BMJ. — 2014. 4:e005867. doi:10.1136/bmjopen-2014-005867.

Казьмина Ольга Юрьевна — кандидат психологических наук, ведущий научный сотрудник отдела медицинской психологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: kazminaolga@mail.ru

Медведева Татьяна Игоревна — младший научный сотрудник отдела медицинской психологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

Щелокова Ольга Андреевна — врач психиатр клинического отделения отдела по изучению эндогенных психозов и аффективных состояний клиники Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

Каледа Василий Глебович — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психозов и аффективных состояний Научного центра психического здоровья РАМН, руководитель группы психических расстройств юношеского возраста, Москва

УДК 616.899

Состояние когнитивных функций, волюметрические показатели головного мозга и церебральный метаболизм у пациентов с различным генотипом аполипопротеина E

The state of cognitive functions, volumetric indices of brain, and cerebral metabolism in patients with various genotypes of apolipoprotein E

Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю.

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

Lobzin V. Yu., Yemelin A. Yu.

S. M. Kirov Military Medical Academy



21

Проведен анализ и представлены результаты собственного исследования влияния генотипа АРРЕ4 на состояние когнитивных функций, метаболические показатели различных отделов головного мозга и выраженность церебральной атрофии по данным рентгенологических методов диагностики. Носительство даже одного аллеля ε4 оказывало влияние на тяжесть когнитивных расстройств, уровень холестерина и липопротеидов очень низкой плотности в плазме крови. Генотип АРРЕ4 оказывал влияние на выраженность церебрального гипометаболизма и на нарушение соотношения различных метаболитов головного мозга в проекции поясной извилины и в особенности ее заднего отдела, теменных долей, левой височной доли, гиппокампов с обеих сторон. Такие пациенты характеризовались снижением объема поясной извилины и теменных долей по данным магнитно-резонансной морфометрии. Выраженность нарушения метаболизма коррелировала у носителей ε4 с ухудшением выполнения большинства нейропсихологических тестов. Проведенное исследование позволяет рассматривать АРРЕ4 как фактор риска не только болезни Альцгеймера, но и сосудистой, и смешанной деменции.

Ключевые слова: аполипопротеин E (АРРЕ); генотип АРРЕ4; когнитивные нарушения; болезнь Альцгеймера; сосудистая деменция; смешанная деменция; церебральный метаболизм.

The analysis and the results of own investigation of the influence of genotype apoE4 on cognitive function, metabolic parameters of different parts of the brain and cerebral atrophy severity by radiological diagnostic methods was carried out. Even one allele ε4 influence on the severity of cognitive impairment, cholesterol and verylow density plasmalipoproteins. ApoE4 genotype influenced on the severity of cerebral hypometabolism and abnormal correlation of different metabolites in brain: cingulate gyrus, and in particular, its rear part, parietallobes, theleft temporallobe, the both hippocampus. These patients were characterized by atrophic changes in the cingulate cortex and parietallobes by voxel-based morphometry. Severity of metabolic disorders in ε4 carriers correlated with the deteriorating performance of the majority of neuropsychological tests. This study allows also to consider apoE4 as a risk factor not only for Alzheimer's disease, but also vascular and mixed dementia.

Keywords: apolipoprotein E (APOE); APOE4 genotype; cognitive impairment; Alzheimer's disease; vascular dementia; mixed dementia; cerebral metabolism.

ВВЕДЕНИЕ

Вопросы генетической зависимости развития когнитивных нарушений активно разрабатываются в последние годы и наиболее изучены для болезни Альцгеймера (БА). БА подразделяется на два основных подтипа в соответствии с возрастом дебюта заболевания: БА с ранним началом и БА с поздним началом. БА с ранним началом составляет 1–6% от всех случаев этой патологии и развивается преимущественно в возрасте от 30 до 60–65 лет. БА с поздним началом начинается, как правило, после 65 лет и является более частой формой заболевания. Обе вышеуказанные формы могут встречаться у лиц с наличием семейной истории заболевания [9]. Существуют несколько генетически гетерогенных форм. Для семейных форм с ранним началом болезни характерен аутосомно-доминантный тип наследования, при котором причиной развития болезни является мутация в одном гене. При более редких семейных формах с поздним началом заболевания тип наследования — олигогенный (с главной мутацией в одном или нескольких генах и модификационным эффектом в других) [2].

Доказана роль генетических факторов, таких как мутации в генах белка-предшественника амилоида, пресенилина-1 и пресенилина-2.

По мнению некоторых исследователей, так называемые спорадические случаи, к которым относится подавляющее большинство случаев диагностируемой БА, также могут быть обусловлены мутациями или полиморфизмом в генах, однако патогенная экспрессия генетической аномалии у них находится под влиянием других генов и/или факторов окружающей среды [6, 22]. Установленным геном, сопряженным с развитием спорадической БА с поздним началом, на сегодняшний день является ген аполипопротеина E (АРРЕ) [10, 11]. Механизмы синтеза и биотрансформации белков, находящихся под влиянием пресенилинов, гена белка-предшественника амилоида APP или АРРЕ, в настоящее время изучены недостаточно. Тем не менее, не вызывает сомнения то, что все изученные генетические аномалии так или иначе влияют на процессы, связанные с нарушениями в амилоидных превращениях, которые приводят к образованию нейротоксических амилоидных бляшек (АБ).

АРОЕ — белок с множественными функциями, который экспрессируется в глияльных клетках. Ген АРОЕ локализуется на 19-й хромосоме, его экзоны кодируют образование белка с 299-аминокислотным остатком. Существует несколько изоформ гена в соответствии с локализацией определенных аминокислот на двух нуклеотидных последовательностях. Наиболее распространенная форма АРОЕ — это $\epsilon 3$, содержащая цистеин на позиции 112 нуклеотида и аргинин на 158. В отличие от этого, изоформы гена $\epsilon 2$ и $\epsilon 4$ содержат на обеих этих позициях только цистеин или только аргинин соответственно. В литературе приводятся сведения о том, что АРОЕ3 и АРОЕ2 кодируют преимущественно образование липопротеинов высокой плотности, в то время как АРОЕ4 связан с индукцией синтеза липопротеинов очень низкой плотности [18].

АРОЕ участвует в процессах регенерации при повреждениях центральной нервной системы. Доказано участие АРОЕ в компенсаторном холинергическом синаптогенезе. Существуют сведения о влиянии патологических изоформ АРОЕ на состояние синаптической передачи и NMDA-рецепторы посредством их фосфорилирования с последующим развитием глутаматергических нарушений. Показана взаимосвязь генотипа АРОЕ и холинергического дефицита при БА: снижение активности ацетилхолинтрансферазы в гиппокампе и височной коре обратно пропорционально числу копий аллеля $\epsilon 4$ гена АРОЕ [6].

Носительство аллеля $\epsilon 4$ гена АРОЕ сопряжено с повышенным риском развития БА, а также более ранним возрастом возникновения когнитивных нарушений. Взаимосвязь между АРОЕ $\epsilon 4$ и β -амилоидом обуславливает образование АБ, а связь с тау-белком объясняет образование нейрофибриллярных клубков.

В исследовании, проведенном в Калифорнийском университете в 2009 г., было показано, что аллель АРОЕ $\epsilon 4$ гораздо чаще встречается у пациентов с умеренными когнитивными нарушениями (УКН) амнестического типа по сравнению с УКН неамнестического типа (у 48,96% из 153 обследованных, $p = 0,02$). Кроме того, при наличии генотипа АРОЕ4 объем гиппокампа по данным морфометрии был достоверно меньше [15]. В связи с этим некоторыми авторами высказывается предположение о том, что скорость прогрессирования когнитивных нарушений при БА значительно выше у носителей двух аллелей — $\epsilon 4/\epsilon 4$ [13, 14]. Тем не менее генотип $\epsilon 4/\epsilon 4$ встречается в среднем только у 1% лиц европеоидной расы. Интересен и тот факт, что женщины, являющиеся носителями $\epsilon 4/\epsilon 4$ -генотипа, имеют 45% вероятность развития БА к возрасту 73 лет [21], тогда как мужчины — имеют только 25% риска заболеть БА к этому возрасту. При наличии одного аллеля $\epsilon 4$ 50% женщин и мужчин рискуют заболеть к 87 годам [8]. Более подробный метаанализ исследований показал, что среди пациентов различной расово-территориальной принадлежности с БА азиаты и жители Средиземноморья значительно реже являлись носителями $\epsilon 4$ (37 и 43% соответственно), нежели больные европеоидного населения

Северной Америки и Северной Европы (58 и 64% соответственно; различия достоверны между всеми группами с $p < 0,05$) [12].

В австралийском исследовании 2013 г. анализировалась взаимосвязь когнитивных нарушений и отложения амилоида по данным позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ) у носителей АРОЕ4. Были обследованы 158 здоровых пожилых лица с проведением ПЭТ с PiВ (питтсбургским лигандом β -амилоида), генетического тестирования и комплексного нейropsychологического обследования. Было показано, что у носителей АРОЕ4 существует сильная отрицательная корреляционная взаимосвязь между кратковременной вербальной памятью и накоплением амилоидного белка [16]. Кроме того, у носителей АРОЕ4 атрофия гиппокампа с течением болезни развивается быстрее.

Генотип АРОЕ4 связан не только с высоким риском развития БА, но также и с худшим клиническим исходом последствий черепно-мозговой травмы и перенесенного инсульта [17]. Особый интерес представляют результаты немногочисленных исследований о связи цереброваскулярной патологии и АРОЕ в развитии и прогрессировании когнитивных нарушений. В одном из исследований 216 пациентов с БА находились под наблюдением в течение 3,3 лет. Носители аллеля $\epsilon 4$ были не только в большей степени подвержены развитию БА с поздним началом, но и системному атеросклерозу, ишемической болезни сердца и инфаркту миокарда, артериальной гипертензии [7, 20]. Носительство патологических изоформ гена АРОЕ может нарушать липидный обмен, способствуя повреждению церебральных артерий и прогрессированию цереброваскулярной болезни. Было показано, что больные с наличием генотипа $\epsilon 4$, артериальной гипертензии, а также перенесшие инсульты при уже диагностированной БА, характеризовались более существенным прогрессированием когнитивных нарушений [3, 19]. Кроме того, активность ферментов, расщепляющих белок-предшественник амилоида, вариабельна и зависит от состояния среды. Среда с высоким содержанием холестерина создает условия для активации β - и γ -секретаз, вызывающих образование нерастворимых форм амилоида. Данные механизмы наравне с некоторыми другими патогенетическими реакциями могут объяснить тесную связь нейродегенеративного и сосудистого процесса, которые не просто сосуществуют, а оказывают выраженный взаимноотягивающий эффект. Взаимосвязь цереброваскулярного и нейродегенеративного (альцгеймеровского) процесса в настоящее время активно изучается и обсуждается, в том числе и в генетическом аспекте.

Таким образом, на сегодняшний день в литературе достаточно широко описаны вопросы нейрогенетики развития БА. Одним из факторов риска развития и прогрессирования спорадической формы заболевания является носительство гена АРОЕ4, при этом риск существенно увеличивается при генотипе $\epsilon 4/\epsilon 4$. В то же время существуют сведения о наличии вза-

имосвязи между генотипом APOE и прогрессирующим деменции при сосудистых когнитивных расстройствах [3], а также немногочисленные, но очень важные данные о том, что APOE4 не только является предрасполагающим фактором развития деменции, но и значимо влияет на частоту возникновения сердечно-сосудистых заболеваний. Такие данные могут рассматриваться как генетическое подтверждение концепции смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции, при которой существенный вклад в прогрессирование когнитивных нарушений вносят общие факторы риска, модулируемые носительством аллеля ε4 гена APOE.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить связь носительства аллеля ε4 гена APOE с состоянием когнитивных функций, церебральным метаболизмом и атрофическими изменениями головного мозга у больных с когнитивными нарушениями сосудистой, нейродегенеративной и смешанной этиологии, а также изучить его влияние на факторы риска цереброваскулярной болезни.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Всего обследованы 116 пациентов (74 мужчины и 42 женщины в возрасте 50–86 лет; средний возраст — $69,2 \pm 8,3$ года) с когнитивными нарушениями различной выраженности при цереброваскулярной болезни и болезни Альцгеймера, в том числе на ее продромальной стадии. Выбор групп пациентов с цереброваскулярной болезнью был обусловлен широко представленными литературными сведениями о влиянии генотипа APOE не только на состояние когнитивных функций и активность нейродегенеративного процесса, но и на сосудистые факторы риска. Для комплексного обследования были отобраны 48 пациентов с болезнью Альцгеймера (20 мужчин и 28 женщин; средний возраст $69,8 \pm 7,9$ года), 32 человека с сосудистой деменцией (CoD) (26 мужчин и шесть женщин; средний возраст $69,7 \pm 9,6$ года), 24 пациента со смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией (CmD) (14 мужчин и 10 женщин; средний возраст $70,1 \pm 7,5$ года), а также 12 больных с умеренными когнитивными нарушениями амнестического и нейродинамического типа. Группы пациентов не различались по возрасту, гендерный анализ не проводился. Группу сравнения для проведения математико-статистического анализа составили пациенты, у которых в ходе генетического исследования не было выявлено патологической изоформы аллеля ε4.

В диагностике использовались критерии NINCDS-ADRDA, NIA-AA для БА, NINCDS-AIREN для сосудистой деменции. Клинически смешанная деменция определялась при сочетании БА с дисциркуляторной энцефалопатией III стадии с выраженными когнитивными нарушениями, когда обе группы критериев могли быть применены, но нельзя было объяснить характер изме-

нений когнитивных функций только сосудистой или только нейродегенеративной патологией. В группах пациентов с сосудистой или смешанной деменцией отсутствовали пациенты, перенесшие инсульт. Пациенты с умеренными когнитивными нарушениями были разделены на группы в соответствии с доминирующим паттерном интеллектуально-мнестических расстройств по результатам клинико-нейропсихологического исследования.

Всем больным выполнен анализ полиморфизма гена APOE с выделением ДНК из ядер периферических лейкоцитов и проведением полимеразной цепной реакции фрагмента гена APOE с последующим анализом длин рестрикционных продуктов путем электрофореза в 6% полиакриламидном геле. Визуализация результатов гель-электрофореза осуществлялась путем просмотра и фотографирования на аппарате Praktika (ФРГ) в проходящем ультрафиолетовом свете на трансиллюминаторе Masovue (LKB, Великобритания).

Всем больным выполнялось подробное нейропсихологическое исследование, направленное на комплексную оценку всех когнитивных функций. Применялись методики свободное и ассоциированное селективное распознавание (FCSRT), краткая шкала оценки психического статуса (MMSE), батарея методик для оценки лобной дисфункции (FAB), тест рисования часов (ТРЧ), тест запоминания 10 слов, 5 слов, символично-цифровой тест (СЦТ), воспроизведение литеральных (ЛА) и категориальных (КА) ассоциаций, тест слежения, повторение цифр в прямом и обратном порядке, монреальская методика оценки когнитивных функций (MoCA), клиническая рейтинговая шкала деменции (CDR), шкала деменции Маттиса (ШДМ) [23].

Кроме того, 40 пациентам (23 с болезнью Альцгеймера и 17 с сосудистой деменцией) была выполнена позитронная эмиссионная томография с 18-фтордезоксиглюкозой (18-ФДГ) на совмещенном позитронно-эмиссионном компьютерном томографе (ПЭТ/КТ) «Биограф» фирмы Siemens (Германия). Производился расчет интенсивности захвата 18-ФДГ в зонах интереса (лобная, теменная, височная и затылочная доли, гиппокамп, поясная извилина (передний и задний отделы), таламус и базальные ганглии). Выраженность гипометаболизма оценивалась в процентах с последующим кодированием по балльной шкале, в которой снижение метаболизма на каждые 5% относительно среднего значения метаболизма коры полушарий мозга конкретного пациента оценивалось в 1 балл. Исследование проводилось на кафедре рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова совместно с д.м.н. И.В. Бойковым.

В рамках комплексного исследования 27 больным (18 с болезнью Альцгеймера и девяти с сосудистой деменцией) с изученным генотипом APOE также производилась оценка уровня метаболитов (N-ацетиласпартата (NAA), холина (Cho), креатина (Cr), инозитола (Ins), глутамин/глутамата (Glx), лактата (Lac)) в переднем, среднем и заднем отделах поясной извилины головного мозга по данным магнитно-резонансной

спектроскопии (МРС) по водороду, а также оценивались объемные показатели серого и белого вещества головного мозга, лобных, теменных, височных, затылочных долей, гиппокампов, базальных ядер и зрительных бугров по данным магнитно-резонансной морфометрии. МРС и волюметрия выполнялись на магнитно-резонансном томографе «Magnetom Symphony» (Siemens, Германия) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла на кафедре рентгенологии и радиологии Военно-медицинской академии им. С.М. Кирова совместно с д.м.н, профессором В.А. Фокиным. Была применена многовоксельная водородная МРС головного мозга с использованием CSI-последовательности — Chemical Shift Imaging (визуализация химического сдвига) со значением время-эхо (TE) 30 мс, время повторения (TR) 1500 мс. Размер одного вокселя составлял $10 \times 10 \times 15$ мм при объеме $1,5 \text{ см}^3$ соответственно. Блок вокселей позиционировали на область интереса — поясную извилину — по диффузионно-взвешенным изображениям, полученным в двух либо трех плоскостях. Для оценки содержания определенных метаболитов в переднем, среднем либо заднем отделах поясной извилины использовали усредненное значение от двух вокселей с каждой стороны от межполушарной щели, при этом воксели, расположенные в ее проекции, при анализе не учитывались. Исходными данными в морфометрическом исследовании являлись T1-взвешенные изображения (MPRAGE — с толщиной среза 1 мм и изотропным вокселем) головного мозга пациентов с БА и сосудистыми когнитивными нарушениями. Полученные изображения полностью автоматически обрабатывались в программе Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) (Department of Imaging Neuroscience, University College London, Великобритания). Обработка включала в себя сегментацию T1-изображений, маркировку ключевых точек сегментированного вещества головного мозга для последующего построения стандартной модели, нелинейное сглаживание. В последующем применялся индивидуальный

анализ полученных изображений нормализованного серого и белого вещества головного мозга каждого пациента с использованием программы MRICroN (Chris Rorden's MRICroN, 2012, США) и применением масок, соответствующих участкам мозга, приведенного в стандартное стереотаксическое пространство [5].

Анализ результатов всех исследований проводился в два этапа. На первом этапе было произведено сопоставление различных групп обследованных лиц. На втором этапе была отдельно изучена группа больных, являющихся носителями одного или двух аллелей $\epsilon 4$ гена APOE. К этой группе были отнесены пациенты с БА, сосудистой и смешанной деменцией с учетом существующих литературных сведений о значении сочетания цереброваскулярного повреждения и нейродегенерации в развитии когнитивных нарушений. Проанализированы корреляционные взаимосвязи когнитивных функций и показателей церебрального метаболизма по данным ПЭТ, МРС, а также объемных значений головного мозга по результатам магнитно-резонансной морфометрии.

Статистический анализ проводился в программе Statistica 8.0 (StatSoft, США) с применением критериев непараметрической оценки (критерия Манна-Уитни, коэффициента ранговой корреляции Спирмена).

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

По результатам проведенного ДНК-исследования удалось установить 52 носителя как минимум одного аллеля $\epsilon 4$, из которых 16 имели генотип $\epsilon 4/\epsilon 4$. Остальные пациенты имели генотипы $\epsilon 2/\epsilon 2$, $\epsilon 2/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 3$, которые по большинству литературных сведений не являются факторами риска нейродегенеративной патологии. Таким образом, группу сравнения составили 64 пациента. В результате проведенного комплексного нейропсихологического исследования было объективизировано состояние когнитивных функций у пациентов различных групп в зависимости от наличия генотипа APOE4 (табл. 1).

Таблица 1

Результаты нейропсихологического исследования пациентов различных групп при наличии или отсутствии генотипа APOE4 (баллы, $M \pm m_m$)

Методика	БА		Сод		СмД	
	APOE4+	APOE4-	APOE4+	APOE4-	APOE4+	APOE4-
CDR	1,6 ± 0,7	1,4 ± 0,6	1,4 ± 0,6**	0,9 ± 0,4	1,8 ± 0,8**	1,2 ± 0,4
MMSE	16,6 ± 5,7**	18,8 ± 5,3	19,0 ± 5,0	22,4 ± 4,1	16,1 ± 4,6*	21,2 ± 4,2
ТРЧ	4,7 ± 2,5	4,9 ± 2,4	4,2 ± 2,1*	7,3 ± 2,3	4,9 ± 1,7*	6,9 ± 2,2
ЛА	5,7 ± 3,2*	7,5 ± 4,5	7,8 ± 5,1	8,9 ± 4,3	6,8 ± 3,0	7,2 ± 4,5
КА	5,6 ± 3,4	6,5 ± 4,9	9,3 ± 4,7	11,2 ± 4,4	7,1 ± 3,2	10,3 ± 5,4
FCSRT	13,0 ± 6,5*	20,7 ± 10,5	24,0 ± 8,3	23,8 ± 9,2	12,4 ± 9,3	17,3 ± 10,0
FAB	9,7 ± 3,9	10,9 ± 4,4	11,2 ± 4,4	11,3 ± 3,6	10,5 ± 4,1	9,6 ± 4,4
MoCA	15,0 ± 4,7	17,4 ± 4,5	16,5 ± 6,4	16,8 ± 8,1	14,2 ± 3,6	16,3 ± 4,8
СЦТ	20,0 ± 13,1	20,2 ± 8,5	22,0 ± 9,8	25,2 ± 8,3	17,2 ± 9,7	20,1 ± 10,7
ШДМ	93,4 ± 24,6	97,8 ± 26,0	107,5 ± 12,0*	118,6 ± 13,8	89,0 ± 28,2	94,8 ± 25,4

Примечание: * — различия в значениях между группами достоверны с $p < 0,05$; ** — с $p < 0,01$.

В целом пациенты — носители АРОЕ4 имели более выраженные когнитивные нарушения различной модальности. Для таких больных при БА было в большей степени характерно ухудшение по шкалам MMSE и FCSRT, что характеризовало в первую очередь мнестический дефицит. У пациентов с СоД чаще снижался общий балл в тесте рисования часов и по шкале деменции Маттиса за счет дизрегуляторных нарушений.

У пациентов — носителей двух аллелей ε4 во всех диагностических подгруппах, в том числе с умеренными когнитивными нарушениями амнестического и нейродинамического типа, уровень холестерина в плазме крови и липопротеинов очень низкой плотности был достоверно выше, чем у носителей одного аллеля ($p < 0,02$ и $p < 0,05$ соответственно), и при отсутствии генотипа АРОЕ4 ($p < 0,01$ для обоих сравнений). Такие результаты, возможно, подтверждают гипотезу некоторых исследователей о влиянии АРОЕ4 на синтез липопротеинов очень низкой плотности [18]. Достоверно чаще в нашем исследовании у носителей ε4 выявлялись признаки общего и церебрального атеросклероза, что также соответствовало предположениям других исследователей о влиянии АРОЕ4 на сосудистые факторы риска [7, 20]. Вместе с тем различий по частоте встречаемости и степени выраженности артериальной гипертензии у лиц с различным генотипом нами выявлено не было.

Для верификации нозологической принадлежности деменции немаловажными являются результаты оценки нарушения церебрального метаболизма по данным ПЭТ (табл. 2).

Как видно из таблицы, у носителей одного или двух аллелей ε4 с сосудистой деменцией при условии идентичной тяжести когнитивных нарушений было достоверно выше нарушение накопления 18-фтордезоксиглюкозы в проекции теменных долей справа ($p < 0,02$) и слева ($p < 0,05$), таламуса справа ($p < 0,05$), хвостатого ядра справа ($p < 0,05$). У пациентов с БА такой зависимости не наблюдалось, хотя отчетливая тенденция к более выраженным нарушениям метаболизма была зарегистрирована.

Представляло интерес изучение связей между генотипом АРОЕ, с одной стороны, и тяжестью когнитивных расстройств по различным шкалам, нарушением церебрального метаболизма и объемных показателей различных отделов головного мозга — с другой. С этой целью анализу подверглись группы пациентов, являвшихся либо носителями как минимум одного аллеля ε4 гена АРОЕ, либо без такового. В изучаемых группах при помощи корреляционного анализа был установлен ряд зависимостей. В частности, у носителей ε4 прогрессирование заболевания, более тяжелые когнитивные нарушения в целом (по шкале CDR) сопровождалось снижением накопления 18-фтордезоксиглюкозы при ПЭТ в проекции левой теменной доли ($r = 0,55$), правой теменной доли ($r = 0,53$), левой височной доли ($r = 0,54$), правой височной доли ($r = 0,56$), заднего отдела поясной извилины ($r = 0,45$).

Значения церебрального метаболизма при ПЭТ также были сопоставлены с результатами оценки высших корковых функций по различным шкалам у носителей ε4. В данном случае наиболее значимые корреляционные зависимости были получены в отношении обоих гиппокампов, левой височной доли и заднего отдела поясной извилины. Прогрессирование гипометаболизма сопровождалось снижением результатов по шкалам, оценивающим память и другие интеллектуально-мнестические показатели, что верифицируется отрицательными корреляционными связями, наиболее значимые из которых представлены в табл. 3.

У пациентов, не являвшихся носителями АРОЕ4, была получена одна корреляционная зависимость между выраженностью гипометаболизма правой височной доли и числом литеральных ассоциаций в тесте «вербальные ассоциации» ($r = -0,50$). Таким образом, по данным ПЭТ левая височная доля, оба гиппокампа, задний отдел поясной извилины относятся к наиболее специфичным зонам, ответственным за прогрессирование расстройств когнитивных функций именно у больных — носителей одного или двух аллелей ε4 (рис. 1).

Таблица 2

Выраженность церебрального гипометаболизма в отдельных зонах у больных БА и СоД в зависимости от наличия генотипа АРОЕ4 (баллы, $M \pm m$)

Зона интереса	СоД		БА	
	АРОЕ4+ ($n = 9$)	АРОЕ4- ($n = 8$)	АРОЕ4+ ($n = 14$)	АРОЕ4- ($n = 9$)
Теменная доля справа	1,4 ± 1,1*	0,61 ± 0,9	2,6 ± 1,7	2,2 ± 1,7
Теменная доля слева	1,54 ± 0,7**	1,0 ± 1,4	2,6 ± 1,3	2,3 ± 1,4
Височная доля справа	1,0 ± 1,7	0,9 ± 1,4	3,0 ± 1,1	2,6 ± 1,4
Височная доля слева	0,8 ± 0,4	1,4 ± 1,5	3,0 ± 0,7	2,8 ± 1,1
Таламус справа	1,6 ± 1,1**	0,9 ± 0,85	0	0,1 ± 0,4
Таламус слева	1,4 ± 0,9	1,4 ± 1,4	0,1 ± 0,2	0,2 ± 0,5
Хвостатое ядро справа	1,4 ± 0,9**	0,9 ± 0,8	0	0,3 ± 0,7
Хвостатое ядро слева	1,2 ± 0,8	1,2 ± 0,7	0	0,2 ± 0,7

Примечание: * — различия в группах достоверны с $p < 0,02$; ** — с $p < 0,05$.

Таблица 3

Корреляционные взаимозависимости между повышением выраженности гипометаболизма и снижением результатов нейропсихологических тестов у носителей ε4

Зона гипометаболизма	Нейропсихологическая методика	r
Гиппокамп правый	Память по шкале Маттиса	- 0,72
	«10 слов» (1-е воспроизведение)	- 0,68
	«5 слов» (1-е воспроизведение)	- 0,52
Гиппокамп левый	Память по MMSE	- 0,60
	«10 слов» (1-е воспроизведение)	- 0,58
	«5 слов» (1-е воспроизведение)	- 0,58
Задний отдел поясной извилины	FCSRT, свободное воспроизведение	- 0,92
	Память по шкале Маттиса	- 0,83
Височная доля, левая	Память по шкале Маттиса	- 0,79
	«Категориальные ассоциации»	- 0,56
	Шкала Маттиса	- 0,69

Примечание: r — коэффициент ранговой корреляции Спирмена.

При помощи протонной МРС было изучено состояние основных метаболитов головного мозга в переднем, среднем и заднем отделах поясной извилины (табл. 4).

В результате проведенного исследования были получены абсолютные значения метаболитов для пациентов

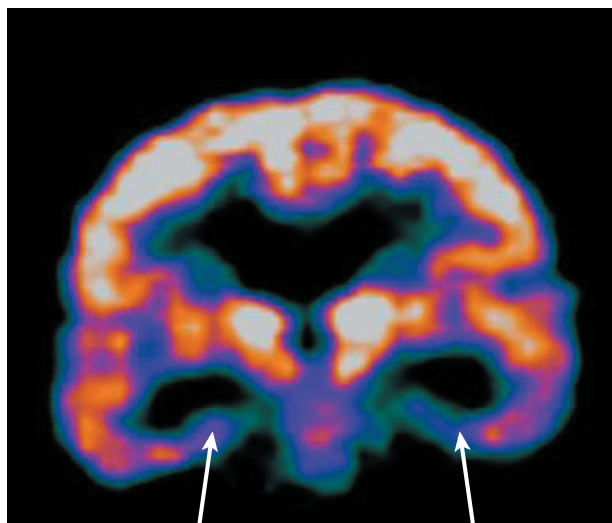


Рис. 1. Позитронная эмиссионная томография с 18-фтор-дезоксиглюкозой. Снижение накопления радиофармпрепарата в проекции височных долей и в особенности их медиобазальных отделов — гиппокампов (показано стрелками) у больного с когнитивными нарушениями — носителя аллеля ε4

с БА и СоД с различным генотипом АРОЕ. Полученные показатели были сопоставимы, но несколько различались в соответствии с генезом заболевания. Однако на основании гипотезы о наличии ряда общих механизмов развития нейродегенеративного и сосудистого процес-

Таблица 4

Значения метаболитов головного мозга в поясной извилине по данным магнитно-резонансной спектроскопии у исследуемых больных с различным генотипом АРОЕ (M ± m)

Зона интереса	Метаболит	БА		СоД	
		АРОЕ4+	АРОЕ4-	АРОЕ4+	АРОЕ4-
Передний отдел поясной извилины	Cho	2,3 ± 1,2	2,7 ± 0,6	3,2 ± 0,2	3,4 ± 0,5
	NAA	5,9 ± 0,1	6,2 ± 0,4	5,7 ± 1,2	5,7 ± 1,2
	Cr	3,0 ± 0,6	2,9 ± 0,6	2,7 ± 0,1	3,2 ± 0,2
	Lac	1,3 ± 0,9	1,8 ± 0,6	1,6 ± 0,1	1,5 ± 0,3
	Ins	1,5 ± 0,4	1,5 ± 0,5	1,5 ± 0,2	1,7 ± 0,2
	Glx	0,2 ± 0,1	0,4 ± 0,2	0,6 ± 0,5	0,5 ± 0,4
Средний отдел поясной извилины	Cho	2,5 ± 1,2	2,1 ± 0,3	3,6 ± 1,1	2,8 ± 0,3
	NAA	5,2 ± 0,2	5,3 ± 0,5	5,9 ± 1,1	6,6 ± 0,8
	Cr	3,0 ± 0,2	2,6 ± 0,4	3,4 ± 0,1	3,4 ± 0,7
	Lac	2,3 ± 0,4	2,2 ± 0,9	1,2 ± 0,1	0,5 ± 0,3
	Ins	1,9 ± 0,5	1,2 ± 0,6	2,0 ± 0,1	1,7 ± 0,5
	Glx	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,6 ± 0,5	0,6 ± 0,2
Задний отдел поясной извилины	Cho	2,4 ± 0,7	2,5 ± 0,5	3,0 ± 1,4	3,5 ± 1,0
	NAA	5,1 ± 1,0	5,4 ± 1,4	5,5 ± 0,9	5,4 ± 0,6
	Cr	1,9 ± 0,7	3,1 ± 0,3	2,5 ± 0,1	2,5 ± 0,6
	Lac	1,9 ± 1,0	2,1 ± 0,9	1,2 ± 0,3	0,7 ± 0,4
	Ins	1,7 ± 0,1	1,2 ± 0,5	1,6 ± 0,3	0,5 ± 0,1
	Glx	0,2 ± 0,2	0,3 ± 0,2	0,5 ± 0,4	0,3 ± 0,2

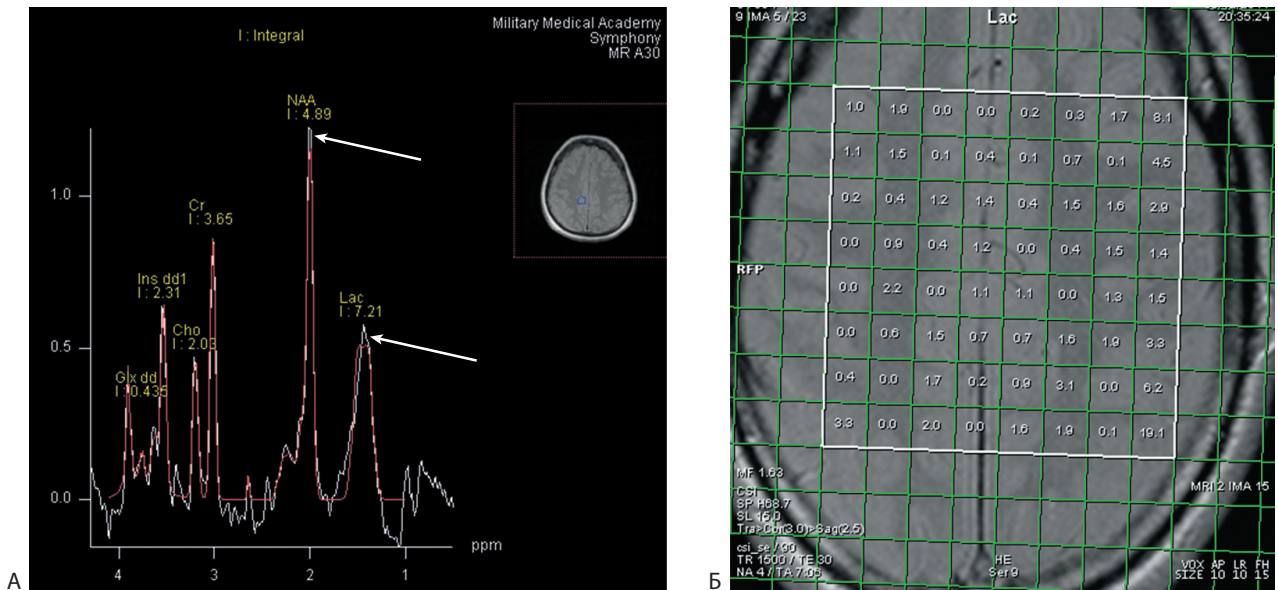


Рис. 2. Слева — магнитно-резонансная спектрограмма. Значения уровней N-ацетиласпартата и лактата в проекции заднего отдела поясной извилины у пациента с когнитивными нарушениями — носителя аллеля $\epsilon 4$ (показано стрелками); справа — метаболическая карта уровня лактата при многовоксельной спектроскопии у пациента с когнитивными нарушениями — носителя аллеля $\epsilon 4$

сов в дальнейшем сравнение проводилось по группам пациентов в зависимости от генотипа APOE.

При сопоставлении результатов нейропсихологического обследования и изучения метаболитов мозга по данным МРС обнаружены также уникальные для носителей $\epsilon 4$ связи когнитивных и метаболических нарушений. Наиболее сильные корреляции были получены в отношении тестов, специфически оценивающих вербальную память. Так, снижение уровня N-ацетиласпартата в заднем отделе поясной извилины было сопряжено со снижением общего балла при отсроченном воспроизведении в тесте «10 слов» ($r = 0,85$). Повышение уровня лактата коррелировало со снижением общего балла в тесте «5 слов» ($r = -0,89$), а понижение уровня инозитола в заднем отделе поясной извилины — с уменьшением лите-ральных ассоциаций в тесте «вербальные ассоциации» и с общим баллом по монреальской шкале оценки когнитивных функций ($r = 0,9$). Важность изменения содержания различных метаболитов в заднем отделе поясной извилины показана в наших предыдущих исследованиях [1, 4]. Характерные изменения уровня метаболитов в заднем отделе поясной извилины представлены на рис. 2.

Представленные на рис. 2А значения NAA (4,89) отклоняются от нормальных и являются сниженными, в то время как значения Cho (7,21) существенно превышают нормальный уровень. Представленные значения являются лишь частным случаем, но в целом отображают характерные изменения, выявленные в проекции заднего отдела поясной извилины у больных — носителей APOE4. Учитывая, что в группу пациентов с сосудистыми когнитивными нарушениями не входили больные, перенесшие инсульты, было исключено влияние очагового повреждения головного мозга на объемные

показатели, рассчитанные по результатам волюметрического исследования. В этой связи представлялось возможным провести оценку объемных показателей различных отделов головного мозга по характеристике генотипа APOE, рассматривая вместе как пациентов с БА, так и с СоД (табл. 5).

Таблица 5

Значения объемных показателей различных отделов головного мозга обследованных больных с различным генотипом APOE, см³ (M ± m)

Зоны интереса	APOE4+	APOE4-
Общий объем серого вещества	1187,6 ± 37,1	1150,7 ± 34,9
Общий объем белого вещества	1037,4 ± 32,6	1089,1 ± 8,4
Лобные доли	366,4 ± 18,4	365,1 ± 12,9
Височные доли	216,4 ± 9,9	207,5 ± 7,8
Теменные доли	180,8 ± 5,8	188,9 ± 14,3
Затылочные доли	134,9 ± 5,4	127,5 ± 8,9
Общий объем поясной извилины	49,2 ± 1,1	54,5 ± 6,4
Передний отдел поясной извилины	27,6 ± 0,3	29,0 ± 1,4
Задний отдел поясной извилины	22,1 ± 0,2	22,9 ± 1,6
Гиппокампы	3,4 ± 0,7	3,4 ± 0,2
Зрительные бугры	4,2 ± 1,2	4,0 ± 0,4

Анализ соотношения объемных показателей различных отделов головного мозга и оценки когнитивных функций у носителей $\epsilon 4$ показал, что кратковременная память и другие интеллектуально-мнестические функции прогрессивно ухудшаются по мере нарастания атрофии теменных долей, поясной извилины в целом и ее переднего и заднего отделов в частности, что подтверждалось сильными корреляционными связями.

Снижение объема теменных долей сопровождалось ухудшением общего балла по тесту «свободного и ассоциированного селективного распознавания» (FCSRT) ($r = 0,95$), по шкале MoCA ($r = 0,9$), отсроченному воспроизведению теста «10 слов» ($r = 0,85$), шкале деменции Маттиса ($r = 0,9$). Снижение размеров поясной извилины в целом было сопряжено с уменьшением балла FCSRT ($r = 0,96$), общего балла по шкале MoCA ($r = 0,87$). Атрофия переднего или заднего отделов поясной извилины сопровождалась снижением результата по тесту «10 слов» в его различных повторениях (с 1-го по 3-е) с $r = 0,86-0,97$. Существенным является отсутствие подобных корреляционных закономерностей у лиц, не являющихся носителями $\epsilon 4$.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При непосредственном сопоставлении результатов нейropsychологического, функционально-метаболического и волюметрического исследований в группах пациентов с APOE4 были выявлены более выраженные нарушения, хотя статистически значимые различия обнаружены не во всех случаях. Корреляционный анализ позволил показать, что носительство $\epsilon 4$ является важным фактором для возникновения зависимости между нейropsychологическими и нейровизуализационными показателями. При отсутствии генотипа APOE4 такие закономерности отсутствовали. Проведенное исследование подтвердило существенную роль данного генотипа в развитии когнитивных нарушений при цереброваскулярной и нейродегенеративной патологии, при этом

существенных различий между этими группами пациентов выявлено не было. При помощи сопоставления результатов нейropsychологических и нейровизуализационных методик установлены отделы головного мозга, в наибольшей степени подверженные патологическим изменениям именно у носителей аллеля $\epsilon 4$ гена APOE. К ним относятся: поясная извилина и в особенности ее задний отдел, теменные доли, левая височная доля, медиобазальные отделы височных долей с обеих сторон. В этих зонах наблюдаются признаки нарушения метаболизма в виде изменения содержания или нарушения соотношения наиболее важных церебральных метаболитов, снижение накопления глюкозы с последующим более быстрым (по сравнению с другими отделами головного мозга) развитием их атрофии. Носительство APOE4 влияет и на тяжесть когнитивных нарушений в целом, а также на ухудшение кратковременной вербальной памяти в частности, что подтверждается сильными корреляционными связями.

Установленные зависимости между носительством аллеля $\epsilon 4$ и уровнем липопротеинов очень низкой плотности, выраженностью общего и церебрального атеросклероза, безусловно, подтверждают влияние соответствующего генотипа на сосудистые факторы риска. Изменение накопления 18-фтордезоксиглюкозы по данным позитронной эмиссионной томографии у больных сосудистой деменцией — носителей аллеля $\epsilon 4$ — в проекции теменных долей и подкорковых образований (таламуса и хвостатого ядра) позволяет рассматривать APOE4 как фактор риска не только болезни Альцгеймера, но и сосудистой, и смешанной деменции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воробьев С.В., Фокин В.А., Емелин А.Ю. и др. Применение магнитно-резонансной спектроскопии в рамках патогенетической диагностики посттравматических когнитивных нарушений // Вестник Российской Военно-медицинской академии. — 2013. — №3. — Т. 43. — С. 11–15.
2. Гаврилова С.И. Болезнь Альцгеймера: современные подходы к диагностике и лечению // Клин. фармакология и терапия. — 2002. — № 4. — Т. 11. — С. 1–8.
3. Емелин А.Ю. Когнитивные нарушения при цереброваскулярной болезни: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — СПб., 2010. — 37 с.
4. Лобзин В.Ю., Одинак М.М., Фокин В.А. и др. Метаболические изменения головного мозга при болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной деменции // Medline.ru. — 2013. — № 1. — Т. 14. — Р. 1085–1099.
5. Одинак М.М., Емелин А.Ю., Лобзин В.Ю. и др. Современные возможности нейровизуализации в дифференциальной диагностике когнитивных нарушений // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика: Спецвыпуск «Когнитивные и другие нервно-психические расстройства». — 2012. — № 2. — С. 51–55.
6. Рогаев Е.И. Молекулярные механизмы болезни Альцгеймера: генетический подход // В кн.: Болезнь Альцгеймера и старение: от нейробиологии к терапии. — М.: НЦПЗ РАМН, 1999. — С. 83–86.
7. Anand S.S., Xie C., Pare G. et al. Genetic variants associated with myocardial infarction risk factors in over 8000 individuals from five ethnic groups: The INTERHEART Genetics Study // Circ. Cardiovasc. Genet. — 2009. — Vol. 2. — P. 16–25.
8. Breitner J.C., Wyse B.W., Anthony J.C. et al. APOE-epsilon4 count predicts age when prevalence of AD increases, then declines: the Cache County Study // Neurology. — 1999. — Vol. 53. — № 2. — P. 321–331.
9. Brickell K.L., Steinbart E.J., Rumbaugh M. et al. Early-onset Alzheimer disease in families with late-onset Alzheimer disease: a potential important subtype of familial Alzheimer disease // Arch. Neurol. — 2006. — Vol. 63. — № 9. — P. 1307–1311.
10. Coon K.D., Myers A.J., Craig D.W. et al. A high-density whole-genome association study reveals that APOE is the major susceptibility gene for sporadic late-onset Alzheimer's disease // J. Clin. Psychiatry. — 2007. — Vol. 68. — № 4. — P. 613–618.
11. Couzin J. Genetics. Once shunned, test for Alzheimer's risk headed to market // Science. — 2008. — Vol. 319. — № 5866. — P. 1022–1023.
12. Crean S., Ward A., Mercaldi C. et al. Apolipoprotein E $\epsilon 4$ prevalence in Alzheimer's disease patients varies across global populations: a systematic literature review and meta-analysis // Dement. Geriatr. Cogn. Disord. — 2011. — Vol. 31. — P. 20–30.
13. De Carli C., Frisoni G.B., Clark C.M. et al. Alzheimer's disease cooperative study group. Qualitative estimates of medial

- temporal atrophy as a predictor of progression from mild cognitive impairment to dementia // Arch. Neurol. — 2007. — Vol. 64. — № 1. — P. 108–115.
14. Farlow M., Lane R., Kudaravalli S., He Y. Differential qualitative responses to rivastigmine in APOE epsilon 4 carriers and noncarriers // Pharmacogenomics J. — 2004. — Vol. 4. — № 5. — P. 332–335.
 15. He J., Farias S., Martinez O. et al. Differences of brain volume, hippocampal volume, cerebrovascular risk factors and APOE4 among MCI subtypes // Arch. Neurol. — 2009. — Vol. 66. — № 11. — P. 1393–1399.
 16. Lim Y.Y., Ellis K.A., Ames D. et al. A-beta amyloid, cognition and APOE genotype in healthy older adults // Alzheimer's and Dementia. — 2013. — № 9. — P. 538–545.
 17. Liu Y., Laakso M.P., Karonen J.O. et al. Apolipoprotein E polymorphism and acute ischemic stroke, a diffusion and perfusion-weighted magnetic resonance imaging study // J. Cereb. Blood Flow Metab. — 2002. — Vol. 22. — № 11. — P. 1336–1342.
 18. Mahley R.W., Weisgraber K.H., Huang Y. Apolipoprotein E4: a causative factor and therapeutic target in neuropathology, including Alzheimer's disease // Proc. Natl. Acad. Sci. — 2006. — Vol. 103. — № 15. — P. 5644–5651.
 19. Mielke M.M., Leoutsakos J.-M., Tschanz J.T. et al. Interaction between vascular factors and the APOE E4 allele in predicting rate of progression in Alzheimer's dementia // J. Alzheimer's Dis. — 2011. — Vol. 26. — № 1. — P. 127–134.
 20. Niu W., Qi Y., Qian Y. et al. The relationship between apolipoprotein E epsilon2/epsilon3/epsilon4 polymorphisms and hypertension: a meta-analysis of six studies comprising 1812 cases and 1762 controls // Hypertens. Res. — 2009. — Vol. 32. — P. 1060–1066.
 21. Payami H., Zareparsy S., Montee K.R. et al. Gender difference in apolipoprotein E-associated risk for familial Alzheimer disease: a possible clue to the higher incidence of Alzheimer disease in women // Amer. J. Hum. Genet. — 1996. — Vol. 58. — № 4. — P. 803–811.
 22. Roses A.D. On the discovery of the genetic association of Apolipoprotein E genotypes and common late-onset Alzheimer disease // J. Alzheimer's Dis. — 2006. — Vol. 9. — № 3. — P. 361–366.

Лобзин Владимир Юрьевич — кандидат медицинских наук, докторант кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

E-mail: vladimirlobzin@mail.ru

Емелин Андрей Юрьевич — доктор медицинских наук, доцент кафедры нервных болезней ФГБВОУ ВПО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ, Санкт-Петербург

УДК 616.891; 616.899-053.2

Оценка связи активности комплемента и уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей с расстройством аутистического спектра

Assessment of relation between complement activity and A, M, G immunoglobulin levels in blood serum of children with autistic spectrum disorder

Васильева Е.Ф., Фактор М.И., Карпова Н.С., Богданова Е.Д., Симашкова Н.В., Брусов О.С.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Vasil'yeva E.F., Faktor M.I., Karpova N.S., Bogdanova E.D., Simashkova N.V., Brusov O.S.
Mental Health Research Center of RAMS



30

В исследованиях последних лет выявлена потенциальная связь расстройств аутистического спектра (РАС) у детей с дисфункцией иммунной системы.

Целью настоящей работы было исследование уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и активности комплемента в сыворотке крови, а также изучение связи этих показателей между собой у детей с РАС и здоровых детей из контрольной группы.

Материал и методы. Обследовано 20 детей с РАС (9 девочек и 11 мальчиков в возрасте от 1 года до 15 лет). У всех детей изучали уровень иммуноглобулинов G (IgG) и M (IgM), играющих ключевую роль в активации комплемента и активность комплемента (АК). У 7 детей из 20 (3 девочки и 4 мальчика) изучали уровень иммуноглобулина А (IgA).

Результаты. В общей группе больных детей выявлен достоверно повышенный уровень IgG по сравнению со здоровыми детьми. Показано, что значение этого показателя, а также значение АК изменялось в зависимости от возраста обследованных больных, но не зависело от пола. У больных детей старше 8 лет уровень IgG и АК оказался значимо выше, чем у больных детей младшего возраста (до 8 лет). По остальным изученным показателям не обнаружено значимых различий в сравниваемых группах. Применение математического метода статистической обработки с помощью Хи-квадрат-теста позволило установить точно выраженную связь между уровнем IgG и АК у больных с РАС.

Вывод. Полученные данные свидетельствуют о вовлечении в патогенез РАС гуморальных факторов иммунитета, определяющих связанную с возрастом разную степень выраженности заболевания, а также подтверждают участие IgG в пусковом механизме активации комплемента у детей с этой патологией.

Ключевые слова: расстройство аутистического спектра; детский возраст; активность комплемента; иммуноглобулины А, М, G.

Background. The potential relation between autistic spectrum disorders (ASD) and immune system dysfunction was revealed in children in studies over the last few years.

The aim of this study was to investigate IgA, IgM, IgG levels and complement activity in blood serum as well as interrelation of these indices in children with ASD and healthy children from the control group.

Materials. 20 children with ASD (9 girls and 11 boys aged from 12 months to 15 years) were examined. The levels of immunoglobulin G (IgG) and immunoglobulin M (IgM), playing the key role in complement activation and complement activity (CA), were studied in all the children. The level of immunoglobulin A (IgA) was studied in 7 children from 20 (3 girls and 4 boys).

Results. Reliably increased IgG level was revealed in total group of sick children in comparison with healthy children. It was shown, that the value of this index, as well as CA value changed depending upon the age of the examined patients, but the above values didn't depend upon the sex. In sick children over 8 years old the level of IgG and CA was significantly higher, than in ill younger children (before 8 years of age). The rest of the investigated indices didn't detect significant differences in the compared groups. The application of mathematical method of statistical processing by means of chi-square test made it possible to establish reliably pronounced relation between the level of G immunoglobulin and complement activity in patients with ASD.

Conclusion. The obtained data testifies to the inclusion of humoral immunity factors, which determine age-related various degree of disease intensity, into ASD pathogeny, as well as participation of IgG in trigger of complement activation in children with this pathology.

Keywords: autistic spectrum disorder; childhood; complement activity; A, M, G immunoglobulins.

ВВЕДЕНИЕ

Известно, что система комплемента по современным данным представляет собой комплекс, состоящий из более чем 20 взаимодействующих глобулярных белков сыворотки крови человека, находящихся обычно в малоактивном состоянии и активирующихся при соединении антигена с антителом или при агрегации антигена. Функции комплемента многообразны: он участвует в лизисе микробных и других клеток (цитотоксическое действие), обладает хемотаксической

активностью, принимает участие в развитии анафилактики, участвует в фагоцитозе. Следовательно, комплемент является компонентом многих иммунологических реакций, направленных на освобождение организма от микробов, вирусов, опухолевых клеток, трансплантата, некоторых токсинов, а также трансформированных собственных клеток. При наличии этих клеток в организме происходит активация комплемента, в результате чего чужеродные клетки лизируются, а токсины и вирусы нейтрализуются. Механизм активации комплемента очень сложен и пред-

ставляет собой каскад ферментативных протеолитических реакций, в результате которых образуется активный мембраноатакующий комплекс, разрушающий стенку бактерий и других клеток.

В настоящее время существует четкое представление о механизмах активации комплемента, в соответствии с которым он активируется классическим и альтернативным биохимическими путями [5, 9, 20]. Эти два пути активации производят разные варианты С3-конвертазы белка, расщепляющего С3-компонент комплемента. Активация С3 путем расщепления представляет собой главную реакцию обоих путей активации комплемента [2], которая по классическому пути начинается на комплексах антиген-антитело, образованных иммуноглобулинами класса М и G (антитело), агрегированными на поверхности патогена или на поверхности трансформированных собственных клеток (антиген). Иммуноглобулины класса М (IgM) и G (IgG) синтезируются В-лимфоцитами в ответ на проникновение в организм различных чужеродных агентов и осуществляют специфический (или приобретенный) иммунный ответ. Иммуноглобулины связывают и активируют первый компонент комплемента С1, в котором субкомпоненты С1q, С1r и С1s объединены с участием ионов кальция. Инициация активации комплемента начинается в тот момент, когда субкомпонент С1q связывается, по крайней мере, с двумя соседствующими молекулами IgG или одной молекулой IgM. Далее происходит активация субкомпонента С1r, который в свою очередь активирует С1s. Последний инициирует разветвленный каскад реакций с последовательным образованием комплексов С3-конвертазы и С5-конвертазы. С5-конвертаза расщепляет С5-компонент с выделением С5b-субкомпонента. В результате присоединения С6-, С7-, С8- и С9-компонентов, образуется мембраноатакующий комплекс С5bС6С7С8С9 [4], который пробивает трансмембранный канал в клетке (диаметром около 8–12 нм и длиной 15 нм). Через него проходят ионы и низкомолекулярные вещества, что приводит к росту осмотического давления внутри клетки, разрыву клеточной оболочки и лизису клетки.

Альтернативный путь активации комплемента инициируется гидролизом С3 с образованием С3b-компонента прямо на поверхности клетки, например, с регулярной полисахаридной структурой. Активация может быть индуцирована антигенами без присутствия антител, т.е. для ее запуска не обязательно образование иммунных комплексов (неспецифический иммунный ответ, или врожденный иммунитет). На С3b в присутствии ионов магния сорбируется фактор В, который активируется ферментом — фактором D. С помощью этих факторов происходит образование С3-конвертазы и далее С5-конвертазы альтернативного пути [4]. Дальнейшая активация компонентов комплемента происходит так же, как и в классической схеме с образованием мембраноатакующего комплекса. Альтернативный путь отличается от классического тем, что совершается без участия первых

компонентов комплемента — С1, С2, С4, а также тем, что этот механизм срабатывает сразу же после появления антигенов, хотя и менее эффективно, чем при инициации классического пути, а его активаторами могут быть бактериальные полисахариды и липополисахариды, вирусные частицы, простейшие, опухолевые клетки, трипаносомы, лейшмании, многие грибы, гетерологичные эритроциты, а также комплексы IgG или IgA с антигеном.

В исследованиях последних лет выявлена потенциальная связь дисфункций в иммунной системе с этиологией и спектром патологических нарушений у детей с расстройством аутистического спектра (РАС) [3, 11, 14]. При этом показано, что нарушения иммунных показателей касаются как клеточного, так и гуморального звена иммунитета.

При оценке состояния гуморальных показателей у детей с РАС обнаружены изменения в системе комплемента, в частности повышение активности фактора I комплемента [22], являющегося одним из главных регуляторных энзимов системы комплемента (инактивация С3b-компонента), по сравнению с его значением у здоровых детей. В ряде исследований выявлено нарушение в содержании сывороточных IgA, IgM, IgG [8, 13, 14], наличие в сыворотке крови аутоантител к некоторым белкам центральной нервной системы, к серотониновым рецепторам, противотканевых [7, 8, 11, 16, 24, 26], а также антифосфолипидных антител [12].

Все это позволяет исследователям трактовать РАС как хроническое иммунное воспаление мозга, возникающее у детей уже на стадии пренатального развития [23, 25]. Последнее подтверждается открытием высокоспецифичных циркулирующих зрелых аутоантител к эмбриональным белкам мозга у детей с РАС и их матерей [19].

Следует отметить, что результаты изучения содержания иммуноглобулинов в сыворотке крови детей с РАС носят противоречивый характер. Многие авторы сообщают о снижении уровня IgA у больных детей по сравнению со здоровыми [28, 29]. Другими авторами показано снижение общего уровня IgG и IgM в крови детей с РАС по сравнению с контролем [15, 18]. Так как связь между снижением общего уровня иммуноглобулинов в крови и поведением пока не ясна, некоторые исследователи предполагают, что дефект в разделении сигнальных путей ведет к отклонениям в развитии как центральной нервной системы, так и системы иммунитета [29], что в дальнейшем подтверждается наличием генетических изменений у детей с РАС [16].

В ряде работ [15, 27] сообщается, напротив, о повышенном уровне IgG и IgM у детей с РАС по сравнению с контролем. По мнению некоторых авторов [18], эти различия в определении общего уровня иммуноглобулинов в крови могут объясняться сравнительно небольшими группами обследованных (18–40 пациентов), а также разными типами контроля (сисбы в сравнении с контролем соответствующего возраста).

Таким образом, приведенные многочисленные данные об изменении уровня иммуноглобулинов класса IgA, IgM и IgG у детей с РАС свидетельствуют об активном вовлечении системы сывороточных иммуноглобулинов в патологический процесс. Вместе с тем сведения по изучению активности комплемента (АК) у больных РАС в настоящее время представлены недостаточно. Более того, отсутствуют исследования с одновременным изучением уровня иммуноглобулинов и активности системы комплемента в сыворотке крови детей с РАС.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Исследование уровня иммуноглобулинов IgA, IgM, IgG и АК в сыворотке крови, а также изучение связи этих показателей между собой у детей с РАС и у здоровых детей.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Исследование проведено сотрудниками лаборатории биохимии и отдела по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма ФГБУ НЦПЗ РАМН.

Обследовали до начала лечения 20 детей (девять девочек и 11 мальчиков в возрасте от 1 года до 15 лет) с диагнозом РАС. Контрольную группу составили 57 здоровых детей (31 девочка и 26 мальчиков) соответствующего возраста, проходивших диспансерное обследование в поликлинических условиях. У всех 20 детей с РАС изучали уровень IgG и IgM, играющих ключевую роль в активации комплемента, и АК, у семи детей из 20 (три девочки и четыре мальчика) изучали уровень IgA. Значения IgA, IgG и IgM (г/л) определяли в сыворотке капиллярной крови с помощью стандартных диагностических наборов, предназначенных для нефелометрического определения концентрации иммуноглобулинов в сыворотке крови (Orion Diagnostica Turbox IgA, IgG и IgM, Финляндия). АК определяли с помощью разработанного коллективом отечественных авторов аппаратного комплекса БиоЛаТ [6] и программы автоматического биотестирования AutoCiliata [1] по тест-реакции гибели инфузорий *Tetrahymena pyriformis* (штамм WH14, коллекция Всероссийского НИИ ветеринарной санитарии и экологии) в растворе

сыворотки крови. В качестве критерия АК было выбрано время, за которое погибала половина используемых в тесте инфузорий (T_{50}). Соответственно, чем больше было T_{50} , тем меньше была АК и, наоборот, чем меньше T_{50} , тем АК была выше.

Для обработки результатов исследования использовали статистическую программу «Статистика», версия 6 (Statsoft Inc., США). Статистическую обработку результатов проводили с использованием t-критерия Стьюдента для независимых переменных.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Полученные результаты показали (табл. 1), что в общей группе детей с РАС значение уровня IgG было выше, чем в общей группе здоровых детей ($p < 0,001$). При этом значения показателей IgA, IgM и АК у детей с РАС не отличались от таковых у детей в контрольной группе.

Более детальный анализ изучаемых показателей в группе больных и здоровых детей, проведенный отдельно у мальчиков и девочек (табл. 2), не выявил каких-либо существенных различий между мальчиками и девочками как в группе больных, так и среди здоровых детей. Вместе с тем, изучение различий между больными и здоровыми мальчиками и отдельно между больными и здоровыми девочками (см. табл. 2) выявило достоверно более высокий уровень IgG как у больных мальчиков, так и у больных девочек по сравнению соответственно со здоровыми мальчиками ($p < 0,001$) и здоровыми девочками ($p < 0,001$).

Поскольку возраст обследованных как в группе больных, так и в группе здоровых детей варьировался, то представлялось необходимым изучить зависимость уровня изучаемых показателей от возраста на момент обследования (табл. 3). С этой целью детей в каждой группе разделили на две подгруппы: в 1-ю вошли дети в возрасте от 1 года до 8 лет (условно младшая подгруппа), во 2-ю — дети от 8 до 15 лет (старшая подгруппа). Сравнительный анализ, проведенный у детей с РАС, выявил достоверно более высокие значения IgG у больных детей младшей и старшей возрастных подгрупп по сравнению с его значениями в аналогичных возрастных подгруппах здоровых детей ($p < 0,001$). При этом анализ изученных показателей в зависимости от возраста

Таблица 1

Уровень иммуноглобулинов и АК в общих группах детей с РАС и здоровых детей

Показатель	РАС		Здоровые	
	n	Значение	n	Значение
IgA (г/л)	7	1,1 ± 0,1	53	1,2 ± 0,1
IgG (г/л)	20	17,8 ± 1,3***	46	12,8 ± 0,7
IgM (г/л)	18	1,0 ± 0,1	51	1,1 ± 0,1
АК (T_{50} мин)	20	8,9 ± 0,3*	54	8,7 ± 0,2

Примечание: достоверные различия значений IgG между больными и здоровыми на уровне: *** — $p < 0,001$; значений АК на уровне: * — $p < 0,05$.

Таблица 2

Уровень иммуноглобулинов и АК в сыворотке крови детей с РАС и здоровых детей в зависимости от пола

Общие подгруппы (пол)	Иммуноглобулин (г/л)			АК (Т ₅₀ , мин)
	IgA	IgG	IgM	
<i>Больные</i>				
Мальчики	1,15 ± 0,1 (n = 4)	18,1 ± 2,1 (n = 11)**	1,0 ± 0,3 (n = 9)	8,9 ± 0,4 (n = 11)
Девочки	1,1 ± 0,1 (n = 3)	17,3 ± 1,3 (n = 9)**	0,9 ± 0,1 (n = 9)	9,0 ± 0,4 (n = 9)
<i>Здоровые</i>				
Мальчики	1,4 ± 0,1 (n = 23)	12,0 ± 1,0 (n = 19)	1,1 ± 0,1 (n = 23)	8,6 ± 0,3 (n = 25)
Девочки	1,1 ± 0,1 (n = 30)	13,3 ± 0,9 (n = 27)	1,0 ± 0,1 (n = 28)	8,8 ± 0,3 (n = 29)

Примечание: достоверные различия значений IgG между больными и здоровыми детьми по полу на уровне: ** — $p < 0,001$.

Таблица 3

Уровень иммуноглобулинов и АК в сыворотке крови детей с РАС и здоровых детей в зависимости от возраста

Подгруппы по возрасту	Иммуноглобулин (г/л)			АК (Т ₅₀ , мин)
	IgA	IgG	IgM	
<i>Больные</i>				
Младший возраст (до 8 лет)	1,1 ± 0,1 (n = 2)	17,1 ± 1,7 (n = 10)	0,9 ± 0,2 (n = 8)	9,3 ± 0,4 (n = 10)
Старший возраст (8 лет и старше)	1,15 ± 0,1 (n = 5)	19,3 ± 1,9 (n = 10)*	1,1 ± 0,2 (n = 10)^	8,6 ± 0,4 (n = 10)***
<i>Здоровые</i>				
Младший возраст (до 8 лет)	1,2 ± 0,1 (n = 34)	12,9 ± 0,8 (n = 34)*	1,1 ± 0,1 (n = 33)	8,7 ± 0,3 (n = 35)*
Старший возраст (8 лет и старше)	1,3 ± 0,1 (n = 19)	12,5 ± 1,3 (n = 12)*	1,1 ± 0,1 (n = 18)	8,7 ± 0,4 (n = 19)

Примечание: достоверные различия значений IgG, АК и IgM между больными детьми младшего и старшего возраста на уровне: * — $p < 0,05$; *** — $p < 0,001$; ^ — $p = 0,051$ соответственно; значений IgG и АК между больными и здоровыми детьми младшего возраста на уровне: * — $p < 0,001$; значений IgG между больными и здоровыми детьми старшего возраста на уровне: * — $p < 0,001$.

выявил наиболее высокий уровень IgG и АК ($p < 0,001$ и $p < 0,01$ соответственно) у больных детей старшего возраста и тенденцию к повышению IgM ($p = 0,051$) по сравнению с их значениями у больных детей младшего возраста (см. табл. 3). Значение уровня IgA у больных детей не зависело от возраста. Тот же анализ, проведенный у здоровых детей, не обнаружил различий ни по одному из исследуемых показателей в зависимости от возраста. Следует отметить также, что референтные значения IgG, IgA и IgM в обеих возрастных подгруппах здоровых детей находились в пределах допустимых значений нормы и не различались между собой.

Полученные данные могут свидетельствовать о существовании определенной связи между значениями IgG и АК у детей с РАС. Для оценки подлинной связи между этими показателями использовали Хи-квадрат-тест, с определением достоверности по точному критерию Фишера в общей группе детей с РАС. С этой целью значения каждого из параметров предварительно распределяли дихотомически по двум подгруппам относительно величин, близких к их медианным значениям. То есть были сформированы подгруппы больных с низкими и высокими значениями IgG и АК. После кросстабуляции и проведения Хи-квадрат-теста с полученными величинами степень достоверности различий

по точному критерию Фишера ($p = 0,043$) свидетельствовала о существовании точно выраженной связи между исследуемыми параметрами, т.е. было показано, что большему значению уровня IgG соответствует большее значение АК и, наоборот, снижению уровню IgG соответствует более низкое значение АК.

Таким образом, полученные результаты обнаружили повышенный уровень IgG в общей группе детей с РАС по сравнению со здоровыми детьми, что соответствует данным литературы [15, 22, 27]. Детальный анализ показал, что уровень IgG не зависел от пола как у больных, так и у здоровых детей. Этот показатель достигал одинаково высоких значений у больных мальчиков и девочек. Вместе с тем была обнаружена зависимость уровня IgG и АК от возраста обследованных детей с РАС. На более высокие значения обоих этих показателей выявлены у больных детей старшего возраста по сравнению с их значениями у больных детей младшего возраста. При этом значения уровня IgG в обеих возрастных подгруппах больных детей превышали соответствующие показатели в таких же возрастных подгруппах здоровых детей. С помощью специальных методов статистической обработки (Хи-квадрат-тест с определением достоверности по точному критерию Фишера) впервые была выявлена точно выраженная связь между уровнем

иммуноглобулина G и активностью комплемента у детей с РАС.

Таким образом, высокий уровень IgG у больных детей, связанный с повышением синтеза этого иммуноглобулина В-лимфоцитами, может свидетельствовать о хроническом течении патологического процесса при аутизме и возможном участии аутоиммунных компонентов в развитии этого заболевания, что подтверждают данные других исследователей [12, 16, 24, 25]. Следует отметить, что повышение уровня IgG у больных детей старшего возраста по сравнению с его значением у больных младшего возраста, возможно, определяется утяжелением патологического процесса с возрастом, по крайней мере, у части детей с РАС. Есть основания полагать, что хроническое течение сопровождается увеличением уровня специфических аутоантител класса G

к собственным трансформированным белкам разного генеза, в том числе к белкам мозга [11, 12, 24]. Выявленная связь между уровнем IgG и АК у детей с РАС соответствует классическим представлениям о развитии иммунопатологического процесса с участием IgG в пусковом механизме активации комплемента по классическому и альтернативному пути [2, 4, 5] и может служить иммунологическим маркером тяжести протекания патологического процесса.

Полученные результаты являются предварительными и требуют проведения дальнейших исследований с увеличением количества обследуемых больных, а также, возможно, с использованием антигенов, относящихся к эмбриональным белкам мозга человека, для выявления специфических аутоантител к этим белкам.

ЛИТЕРАТУРА

1. Воронина Л.П., Черемных Е.Г. Автоматизация биотестирования на основе обработки изображения // Вестн. моск. ун-та. — 2007. — № 3. — С. 47–49. — (Сер. 17. Почвоведение).
2. Кишкун А.А. Иммунологические и серологические исследования в клинической практике. — М.: Медицинское информационное агентство, 2006. — 524 с.
3. Ключник Т.П. Состояние врожденного иммунитета при нарушениях развития нервной системы // Психиатрия. — 2007. — № 4 (28). — С. 79–85.
4. Кульберг А.Я. Молекулярная иммунология. — М., 1985. — 228 с.
5. Ройт А. Основы иммунологии — 6-е. изд. — М.: Мир, 1991. — 328 с. — (Оригинал 1988 г.).
6. Черемных Е.Г. Покатаев А.С., Гридунова В.Н. Прибор для биологических исследований. Патент № 236191318.10.2006.
7. Ashwood P., Anthony A., Torrente F. et al. Spontaneous mucosal lymphocyte cytokine profiles in children with autism and gastrointestinal symptoms: mucosal immune activation and reduced counter regulatory interleukin-10 // J. Clin. Immunol. — 2004. — Vol. 24. — P. 664–673.
8. Ashwood P., Wills S., Van de Water J. et al. The immune response in autism: a new frontier for autism research // J. Leukoc. Biol. — 2006. — Vol. 80. — P. 1–15.
9. Bolger M.S., Ross D.S., Jiang H. Complement Levels and Activity in the Normal and LPS-Injured Lung // Am. J. Physiology. Lung Cellular and Molecular Physiology. — 2007. — Vol. 292. — № L748-L759. doi:10.1152/ajplung.00127.2006.
10. Broun E.J. Комплемент. Иммунология: в 3 т. Т. 3 / Под ред. У. Пола; пер. с англ. — М.: Мир, 1989 — 360 с.
11. Cabanlit M., Wills S., Goines P. Brain-specific autoantibodies in the plasma of subjects with autistic spectrum disorder // Ann. N.Y. Acad. Sci. — 2007. — Vol. 1107. — P. 92–103.
12. Careaga M., Hansen R.L. Increased anti-phospholipid antibodies in autism spectrum disorders // Mediators Inflamm. — 2013. — 935608. Published online Sep. 23. 2013. doi:10.1155/2013/935608.
13. Castellani M.L., Conti C.M., Kempuraj D.J. et al. Autism and immunity: revisited study // Int. J. Immunopathol. Pharmacol. — 2009. — Vol. 22. — P. 15–19.
14. Cohly H.H., Panja A. Immunological findings in autism // Int. Rev. Neurobiol. — 2005. — Vol. 71. — P. 317–341.
15. Croonenberghs J., Wauters A., Devreese K. et al. Increased serum albumin, gamma globulin, immunoglobulin IgG, and IgG2 and IgG4 in autism // Psychol. Med. — 2002. — № 32. — Vol. 8. — P. 1457–1463.
16. Enstrom A.M., Van de Water J.A., Ashwood P. Autoimmunity in autism // Curr. Opin. Investig. Drugs. — 2009. — № 10. — Vol. 5. — P. 463–473.
17. Heuer L., Ashwood P., Schauer J. et al. Reduced Levels of Immunoglobulin in Children With Autism Correlates With Behavioral Symptoms.
18. Heuer L.S., Rose M., Ashwood P. Decreased levels of total immunoglobulin in children with autism are not a result of B cell dysfunction // J. Neuroimmunol. — 2012. — Vol. 15. — № 251 (1–2). — P. 94–102.
19. Goines P., Van de Water J. The Immune System's Role in the Biology of Autism // Curr. Opin. Neurol. — 2010. — № 2. — P. 111–117.
20. Goldman A.S., Prabhakar B.S. The Complement System // In: Baron's Medical Microbiology. Chapter 1. Immunology Overview / Univ. of Texas Medical. Branch. — 4th ed. — 1996. — 46 p.
21. Gregg J.P., Lit L., Baron C.A. et al. Gene expression changes in children with autism // Genomics. — 2008. — Vol. 91. — № 1. — P. 22–29.
22. Momeni N., Brudin L., Behnia F. High complement factor I activity in the plasma of children with autism spectrum disorders // Autism. Res. Treat. — 2012. — 868576. doi:10.1155/2012/868576.
23. Padhye U. Excess dietary iron is the root cause for increase in childhood autism and allergies // Med. Hypotheses. — 2003. — Vol. 61. — P. 220–222.
24. Rosenspire A., Yoo W., Menard S. Autism spectrum disorders are associated with an elevated autoantibody response to tissue transglutaminase-2 // Autism. Res. — 2011. — № 4. — P. 242–249. doi:10.1002/aur.194.
25. Singh V.K. Phenotypic expression of autoimmune autistic disorder (AAD): a major subset of autism // Ann. Clin. Psychiatry. — 2009. — Vol. 21. — № 3. — P. 148–161.
26. Torrente F., Ashwood P., Day R. et al. Small intestinal enteropathy with epithelial IgG and complement deposition in children with regressive autism // Mol. Psychiatry. — 2002. — Vol. 7. — P. 375–382.
27. Trajkovski V., Ajdinski L., Spiroski M. Plasma concentration of immunoglobulin classes and subclasses in children with

- autism in the Republic of Macedonia: retrospective study // Croat. Med. J. — 2004. — № 45. — Vol. 6. — P. 746–749.
28. Warren R.P., Odell J.D., Warren W.L. Brief report: immunoglobulin A deficiency in a subset of autistic subjects // J. Autism Dev. Disord. — 1997. — № 2. — P. 187–192.
29. Wasilewska J., Kaczmarek M., Stasiak-Barmuta A. et al. Low serum IgA and increased expression of CD23 on B lymphocytes in peripheral blood in children with regressive autism aged 3–6 years old // Arch. Med. Sci. — 2012. — Vol. 8. — № 2. — P. 324–331.

Васильева Елена Федоровна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: el_vasiliyeva@mail.ru

Фактор Магнолия Иосифовна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Карпова Наталья Сергеевна — младший научный сотрудник, лаборатория биохимии, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Богданова Евгения Дмитриевна — ведущий научный сотрудник, научно-организационный отдел, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Симашкова Наталья Валентиновна — доктор медицинских наук, руководитель отдела по изучению проблем детской психиатрии с группой исследования детского аутизма, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Брусов Олег Сергеевич — кандидат медицинских наук, заведующий лабораторией биохимии, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

УДК 616.89-02-085

Состояние стационарной и полустационарной помощи психически больным позднего возраста*The state of inpatient and semi-inpatient assistance for the elderly mentally ill patients*

Ротштейн В.Г.
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва
 Rotshtein V.G.
 Mental Health Research Center of RAMS



36

Цель исследования заключалась в выявлении изменений в структуре госпитализируемых контингентов пациентов позднего возраста в связи с проведенной реорганизацией психиатрической службы.

Материал исследования. Группа пациентов 60 лет и старше, наблюдающихся в филиале №1 Московской психиатрической больницы № 13, которые госпитализировались в круглосуточный или в дневной стационар в 2012 и 2013 гг. Изучены 1500 историй болезни пациентов 60 лет и старше, в их числе 1356 больных лечились в круглосуточном и 144 — в дневном стационаре.

Результаты. Сравнение групп больных, пролеченных в круглосуточном стационаре в оба исследованных периода, не выявило существенных различий. С другой стороны, значительно возросла роль дневного стационара. В 2012 г. доля пожилых больных среди всех лечившихся в дневном стационаре составляла 12,6%, в 2013 — 18,5%. Депрессивные расстройства составляют половину (50,7%) всех случаев госпитализации в дневной стационар, в то время как в круглосуточном стационаре по поводу депрессий госпитализовались всего около 5% больных.

Вывод. Дневной стационар стал наиболее адекватной организационной формой для помощи пожилым больным с преобладанием аффективных расстройств.

Ключевые слова: поздний возраст; психиатрическая помощь; стационар; дневной стационар.

The aim of the study was to identify changes in the structure of hospitalized groups in the result of reform in mental health system.

Materials. A group of patients 60 years old and more who were hospitalized in 2012 and in 2013 either into the twenty-four-hour hospital or into the day hospital was analyzed. Research material included 1,500 records of patients 60 years and older, including 1,356 patients treated in the twenty-four-hour hospital, and 144 — in the day hospital.

Results. A comparison of the group treated in the twenty-four-hour hospital in both years found no significant differences. On the other hand the role of a day hospital significantly increased. In 2012 the proportion of elderly patients among all treated in the day hospital was 12,6%, and in 2013 it was a 18,5%. Depressive disorders accounted for a half (50,7%) of all admissions in the day hospital, while there were only 5% of such cases in twenty-four-hour hospital.

Conclusion. The day hospital appeared to be the most appropriate form of care for elderly patients with affective disorders.

Keywords: old age; psychiatric care services; in-patient service; day-care.

ВВЕДЕНИЕ

Согласно данным департамента здравоохранения Москвы, в последние годы в структуре населения города неуклонно увеличивается число лиц пожилого возраста. В настоящее время число лиц в возрасте 65 лет и старше составляет около 14% московского населения. В цитируемом документе указывается, что эта социальная группа характеризуется неудовлетворительным состоянием здоровья, недостаточной материальной обеспеченностью, одиночеством, низким уровнем качества жизни. Отмечается, что заболеваемость у лиц в возрасте 61–75 лет в два раза выше, а у лиц старше 75 лет — в шесть раз выше, чем у людей трудоспособного возраста. Практически здоровыми из числа лиц пожилого возраста себя считают лишь 16,7% мужчин и 18,2% женщин. Потребность в специализированной стационарной (в том числе психиатрической) помощи у пожилой части населения в 1,5–3 раза выше, чем у людей трудоспособного возраста.

Далее в документе указывается, что целью государственной программы «Столичное здравоохранение» является улучшение здоровья населения Москвы на основе повышения качества и доступности оказания медицинской помощи. Подчеркивается, что для достижения поставленной цели направлены все подпрограммы, в том числе приведение мощности и структуры сети учреждений системы здравоохранения в соответствии с потребностями населения в медицинской помощи [3].

Следует заметить, что исследователи, работающие в области геронтопсихиатрии в большинстве стран мира, уже много лет указывают на «постарение населения» [4, 6, 13] и необходимость такой реорганизации системы психиатрической помощи, которая была бы адекватна потребностям пожилых людей [5, 7, 9, 10].

В соответствии с указанной программой структура московской психиатрической службы претерпела (и продолжает претерпевать) существенные изменения. Смысл этих изменений заключается в попытке повысить эффективность помощи прежде всего за счет умень-

шения числа стационарных коек и одновременного повышения объема и качества амбулаторного и полустационарного ее звена. В рамках обсуждаемой реформы в марте 2013 г. психоневрологический диспансер № 11 стал филиалом психиатрической больницы № 13.

ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучить изменения численности и структуры контингента больных позднего возраста, зарегистрированных в филиале № 1 ГБУЗ «ПБ №13» ДЗМ (бывший ПНД № 11, далее филиал № 1), получавших стационарную и полустационарную помощь, в связи с указанной организацией.

МАТЕРИАЛ ИССЛЕДОВАНИЯ

Истории болезни пациентов 60 лет и старше, наблюдающихся в филиале № 1, которые лечились в московских психиатрических больницах № 10 и 13 в периоды с марта 2012 по март 2013 г. и с марта 2013 по март 2014 г. Общее число больных, поступивших в больницы в указанные периоды, составляет 1356 человек, в том числе в первый из них — 696 человек, во второй — 660 человек. Выписано из больниц за это время 1341 человек, в том числе в первый период 689 человек, во второй — 652 человека. Исследованы также 144 истории болезни пациентов 60 лет и старше, которые получили помощь в дневном стационаре филиала № 1 с марта 2013 по март 2014 г. Это составляет 18,5% от всех больных, пролеченных за это время в дневном стационаре. В предшествующий период соответствующий показатель составляет 12,6%.

Помимо изучения историй болезни, с марта 2013 по март 2014 г. 76 пациентов позднего возраста в дневном и круглосуточном стационаре консультированы автором. Это касалось главным образом диагностически сложных случаев, а также случаев терапевтической резистентности.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В табл. 1 содержатся данные о численности и возрастной структуре контингентов больных позднего возраста, поступивших и выписанных из психиатрических больниц № 10 и 13 в течение сопоставляемых периодов времени.

Как видно из приведенных данных, численность обоих контингентов (принятых на стационарное лечение и выписанных больных) практически не изменилась. Интересно, что не изменилась не только численность, но и возрастно-половая структура обсуждаемых групп. Так, в 2012–2013 гг. число лиц моложе 70 лет составило 47,27% от всех поступивших больных и 47,02% — от всех выписанных. В 2013–2014 гг. соответствующие показатели составили 46,82 и 46,93%, т.е. различия сводятся к десятым и даже сотым долям процента. Та же особенность характеризует и последующие возрастные группы.

Таблица 1

Возрастная структура группы пациентов филиала № 1, поступивших и выписанных из психиатрических больниц с марта 2012 по март 2013 г. и с марта 2013 по март 2014 г.

Возраст, лет	Поступили		Выписаны	
	абс.	%	абс.	%
<i>2012–2013 гг.</i>				
60–69	329	47,27	324	47,02
70–79	227	32,61	223	32,37
80–89	128	18,39	130	18,87
90 и старше	12	1,72	12	1,74
<i>Всего</i>	<i>696</i>	<i>100,00</i>	<i>689</i>	<i>100,00</i>
<i>2013–2014 гг.</i>				
60–69	309	46,82	306	46,93
70–79	196	29,70	206	31,60
80–89	138	20,91	124	19,02
90 и старше	17	2,58	16	2,45
<i>Всего</i>	<i>660</i>	<i>100,00</i>	<i>652</i>	<i>100,00</i>

Соотношение числа мужчин и женщин в 2012–2013 гг. составило 1:2,6 среди поступивших больных и 1:2,5 — среди выписанных. В 2013–2014 гг. соответствующие показатели были 1:2,75 и 1:2,79. В соответствии с известными демографическими закономерностями это соотношение связано с возрастом. Так, среди больных в возрасте 60–69 лет оно составляет 1:2,05, в возрасте 70–79 лет — 1:2,91, в возрасте 80–89 лет — 1:3,74. Среди больных 90 лет и старше мужчин не было. Среди выписанных в тот же период больных соответствующие показатели составляют 1:2,18, 1:2,33, 1:4,0. Как и среди поступивших больных, среди выписанных пациентов 90 лет и старше мужчин не было.

В 2013–2014 гг. среди поступивших больных в возрасте 60–69 лет соотношение числа мужчин и женщин составило 1:1,94, в возрасте 70–79 лет — 1:2,92, в возрасте 80–89 лет — 1:5,57. Как и в предыдущий период, мужчин 90 лет и старше среди поступивших больных не было. Среди выписанных в 2013–2014 гг. больных соответствующие показатели составляют 1:2,0, 1:3,29, 1:4,9. В этой группе был один мужчина 91 года.

Как видно из приведенных данных, преобладание женщин в 2013–2014 гг. несколько увеличилось по сравнению с предшествующим периодом, а диспропорция, связанная с возрастом, нарастала более резко.

В табл. 2 приводится клиническая структура контингентов больных, поступивших в больницу в течение изучавшихся периодов. Следует указать, что все диагнозы ставились в соответствии с критериями МКБ-10. Больные, страдавшие шизофренией, госпитализировались только в связи с психотическими состояниями, и поэтому все случаи диагностировались как параноидная шизофрения с непрерывным или эпи-

зодическим течением. Все они объединены в строке «шизофрения». В строке «аффективные расстройства» указано число больных, поступивших в связи с депрессивным эпизодом в рамках рубрик F31.3 и F31.4 (биполярное аффективное расстройство, депрессивный эпизод средней тяжести и тяжелый), F32.1, F32.2 и F32.3 (депрессивный эпизод средней тяжести, тяжелый, тяжелый с психотическими расстройствами), и F33.1, F33.2, F33.3 (рекуррентное депрессивное расстройство, депрессивный эпизод средней тяжести, тяжелый, тяжелый с психотическими расстройствами). Маниакальных состояний среди госпитализированных больных старше 60 лет не было ни в первый, ни во второй изучаемый период.

К числу деменций отнесены все случаи органической деменции позднего возраста, поскольку при отсутствии КТ и МРТ уверенная дифференциация подобных состояний возможна лишь в отдельных случаях. Диагностические трудности усугублялись тем, что подавляющее число таких больных поступали в состоянии тяжелой деменции, а анамнестические сведения, как правило, были очень скудными. К числу «прочих» отнесены случаи эпилептической деменции, так называемое органическое расстройство личности без признаков деменции, алкоголизм.

Как видно из данной таблицы, группы больных, госпитализированных в оба исследуемых периода, обнаружили практически идентичную клиническую структуру. Немногим менее половины госпитализаций (40%) приходится на больных шизофренией, чуть больше одной трети — на случаи деменции позднего возраста. Обращает на себя внимание очень малый процент госпитализаций в связи с депрессиями (4–5%), что требует объяснения: как известно, частота депрессий в позднем возрасте очень велика [5, 7, 9].

Как и следовало ожидать, частота той или иной нозологии в группах больных разного возраста раз-

личается очень сильно. Поскольку значимых различий в повозрастном распределении больных, поступивших в стационар в разные годы, нет, обе группы объединены, чтобы выявить имеющиеся закономерности на большем материале. Соответствующие данные приведены в *табл. 3*.

Главная особенность приведенных в этой таблице распределений заключается в том, что с возрастом доля больных деменцией равномерно возрастает, «вытесняя» другие нозологические формы, доля которых падает. Самая старшая возрастная группа представлена практически только деменциями (только четыре случая из этой группы попали в число «прочих»). Сказанное иллюстрируется *рис. 1*.

В заключение укажем, что темп выписки пациентов пожилого возраста из стационаров в указанные периоды не различался. В 2012–2013 гг. было выписано 97,72% от числа поступивших больных, в 2013–2014 гг. — 98,79%. Эти показатели колебались в пределах одного-двух процентов в группах больных разного возраста.

Перейдем теперь к результатам анализа деятельности дневного стационара филиала № 1 (далее ДС).

Как указывалось выше, в течение периода с марта 2013 г. по март 2014 г. в ДС получили помощь 144 пациента в возрасте 60 лет и старше. Это число составляет 18,5% от всех больных, пролеченных за это время в ДС. В предшествующий период соответствующий показатель составил 12,6%. Необходимо подчеркнуть, что в результате реорганизации московской психиатрической службы условия работы ДС изменились более существенно, чем круглосуточного стационара. Увеличилось (с 65 до 85) число мест; результаты работы теперь оцениваются не по числу использованных койко-дней, а по числу пролеченных больных. Важно, что изменился порядок лекарственного обеспечения ДС: он стал одним из подразделений больницы, и обеспечение лекар-

Таблица 2

Клиническая структура группы пациентов филиала № 1, поступивших в психиатрические больницы с марта 2012 по март 2013 г. и с марта 2013 по март 2014 г.

Диагноз	Мужской пол		Женский пол		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<i>2012–2013 гг.</i>						
Шизофрения	73	37,82	210	41,75	283	40,66
Аффективные расстройства	2	1,04	24	4,77	26	3,74
Деменции	56	29,02	177	35,19	233	33,48
Прочие	62	32,12	92	18,29	154	22,13
<i>Всего</i>	<i>193</i>	<i>100,00</i>	<i>503</i>	<i>100,00</i>	<i>696</i>	<i>100,00</i>
<i>2013–2014 гг.</i>						
Шизофрения	70	39,77	196	40,50	266	40,30
Аффективные расстройства	5	2,84	31	6,40	36	5,45
Деменции	41	23,30	198	40,91	239	36,21
Прочие	60	34,09	59	12,19	119	18,03
<i>Всего</i>	<i>176</i>	<i>100,00</i>	<i>484</i>	<i>100,00</i>	<i>660</i>	<i>100,00</i>

Таблица 3

Диагностические группы пациентов разного возраста, поступивших в психиатрические больницы

Возраст, лет	Диагноз	Мужской пол		Женский пол		Оба пола	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
60–69	Шизофрения	107	50,23	304	71,53	411	64,42
	Аффективные расстройства	4	1,88	30	7,06	34	5,33
	Деменции	24	11,27	34	8,00	58	9,09
	Прочие	78	36,62	57	13,41	135	21,16
	<i>Всего</i>	<i>213</i>	<i>100,00</i>	<i>425</i>	<i>100,00</i>	<i>638</i>	<i>100,00</i>
70–79	Шизофрения	29	26,85	89	28,25	118	27,90
	Аффективные расстройства	3	2,78	19	6,03	22	5,20
	Деменции	46	42,59	147	46,67	193	45,63
	Прочие	30	27,78	60	19,05	90	21,28
	<i>Всего</i>	<i>108</i>	<i>100,00</i>	<i>315</i>	<i>100,00</i>	<i>423</i>	<i>100,00</i>
80–89	Шизофрения	7	14,58	13	5,96	20	7,52
	Аффективные расстройства	0	0,00	6	2,75	6	2,26
	Деменции	27	56,25	169	77,52	196	73,68
	Прочие	14	29,17	30	13,76	44	16,54
	<i>Всего</i>	<i>48</i>	<i>100,00</i>	<i>218</i>	<i>100,00</i>	<i>266</i>	<i>100,00</i>
90 и старше	Шизофрения	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Аффективные расстройства	0	0,00	0	0,00	0	0,00
	Деменции	0	0,00	25	86,21	25	86,21
	Прочие	0	0,00	4	13,79	4	13,79
	<i>Всего</i>	<i>0</i>	<i>0,00</i>	<i>29</i>	<i>100,00</i>	<i>29</i>	<i>100,00</i>
Все больные	Шизофрения	143	38,75	406	41,13	549	40,49
	Аффективные расстройства	7	1,90	55	5,57	62	4,57
	Деменции	97	26,29	375	37,99	472	34,81
	Прочие	122	33,06	151	15,30	273	20,13
	<i>Всего</i>	<i>369</i>	<i>100,00</i>	<i>987</i>	<i>100,00</i>	<i>1356</i>	<i>100,00</i>

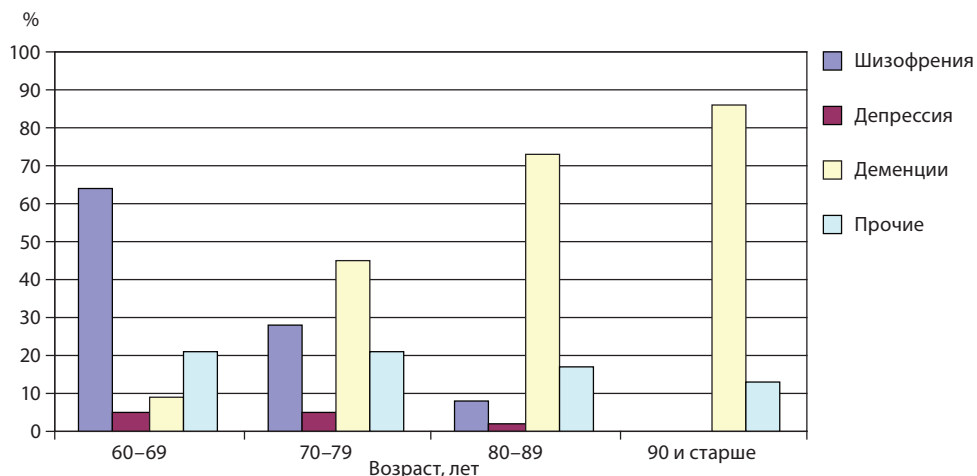


Рис. 1. Диагностические группы госпитализированных больных разного возраста

ственными препаратами происходит точно так же, как любого другого отделения. Разумеется, ДС сталкивается с общими трудностями в этой области, но в целом его терапевтические возможности увеличились.

Среди пролеченных в изучавшийся период больных не было никого старше 79 лет, что связано с особен-

ностями работы ДС: больные должны ежедневно приезжать туда к определенному времени, что затруднительно, учитывая обширную территорию обслуживания филиалом № 1, не очень удобное его расположение и особенности городского транспорта. Очевидно, с этим же связано то обстоятельство, что 108 больных (75%

обсуждаемой группы) были моложе 70 лет, и только 36 человек (25%) были в возрасте 70–79 лет.

Среди пролеченных больных было 20 повторно поступавших в ДС.

В *табл. 4* приводятся данные об упомянутых 144 больных. Как и при анализе клинической структуры пациентов стационара, в таблице использованы четыре диагностических категории — шизофрения, аффективные расстройства, органические деменции позднего возраста и «прочие», куда отнесены случаи эпилепсии и личностных расстройств.

Следует подчеркнуть, что все больные деменциями позднего возраста, пролеченные в дневном стационаре, характеризовались сохранностью основных функций, что и делало возможным их лечение в ДС: больные должны были ежедневно приезжать туда, иногда пользуясь несколькими видами городского транспорта, их поведение не должно иметь грубых нарушений. Из 18 пролеченных больных в четырех случаях диагностирована болезнь Альцгеймера (в одном случае — после консультации в отделении болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН), в пяти случаях — сосудистая деменция, в девяти случаях — смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция.

Принципиальное отличие данного контингента от группы пациентов круглосуточного стационара заключается в том, что больные деменциями позднего возраста составляли там более трети всех больных (34,81%), а здесь — 12,5%. Интересно, что это различие отсутствует в наиболее «молодой» (60–69 лет) группе: доля деменций составила 11,1% в ДС и 9,1% в круглосуточном стационаре. Зато в группе боль-

ных 70–79 лет соответствующий показатель в круглосуточном стационаре составил 45,6%, а в ДС — 16,7%. С другой стороны, больные функциональными расстройствами в ДС составили 72,9% всех случаев, а в стационаре — 45,1%.

Указанное различие иллюстрируется *рис. 2*.

Рассмотрим отдельно группу больных, поступавших в ДС в связи с функциональными расстройствами.

Как видно из *табл. 4*, по поводу аффективных расстройств в ДС было госпитализировано 26 человек. Случаев мании или гипомании среди них не было; речь шла о депрессии средней тяжести в рамках биполярного аффективного расстройства или рекуррентного депрессивного расстройства. Из 79 больных, страдавших шизофренией, 47 человек госпитализировались также в связи с депрессивным состоянием. Иными словами, 73 из 105 случаев с функциональными расстройствами (69,5%) приходится на депрессию. Среди всех госпитализированных в ДС депрессивные расстройства составляют 50,7%.

ОБСУЖДЕНИЕ

То обстоятельство, что и в круглосуточном, и в дневном стационарах больные с органическими деменциями позднего возраста занимают заметное место, а также и то, что доля таких случаев увеличивается по мере старения, не является чем-либо неожиданным. Подобные данные приводятся многими исследователями [8], и полученный нами материал подтверждает это. Нам представляется, что особого внимания заслуживают два момента. Первый из них заключается в том, что круглосуточный стационар городской психиатрической больницы по-прежнему ока-

Таблица 4

Диагностические группы пациентов 60 лет и старше, пролеченных в ДС в изучавшийся период, в том числе в зависимости от возраста

Возраст, лет	Диагноз	Мужской пол		Женский пол		Оба пола	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
60–69	Шизофрения	19	63,33	42	53,85	61	56,48
	Аффективные расстройства	3	10,00	18	23,08	21	19,44
	Деменции	5	16,67	7	8,97	12	11,11
	Прочие	3	10,00	11	14,10	14	12,96
	<i>Всего</i>	<i>30</i>	<i>100,00</i>	<i>78</i>	<i>100,00</i>	<i>108</i>	<i>100,00</i>
70–79	Шизофрения	4	30,77	14	60,87	18	50,00
	Аффективные расстройства	2	15,38	3	13,04	5	13,89
	Деменции	5	38,46	1	4,35	6	16,67
	Прочие	2	15,38	5	21,74	7	19,44
	<i>Всего</i>	<i>13</i>	<i>100,00</i>	<i>23</i>	<i>100,00</i>	<i>36</i>	<i>100,00</i>
Все больные	Шизофрения	23	53,49	56	55,45	79	54,86
	Аффективные расстройства	5	11,63	21	20,79	26	18,06
	Деменции	10	23,26	8	7,92	18	12,50
	Прочие	5	11,63	16	15,84	21	14,58
	<i>Всего</i>	<i>43</i>	<i>100,00</i>	<i>101</i>	<i>100,00</i>	<i>144</i>	<i>100,00</i>

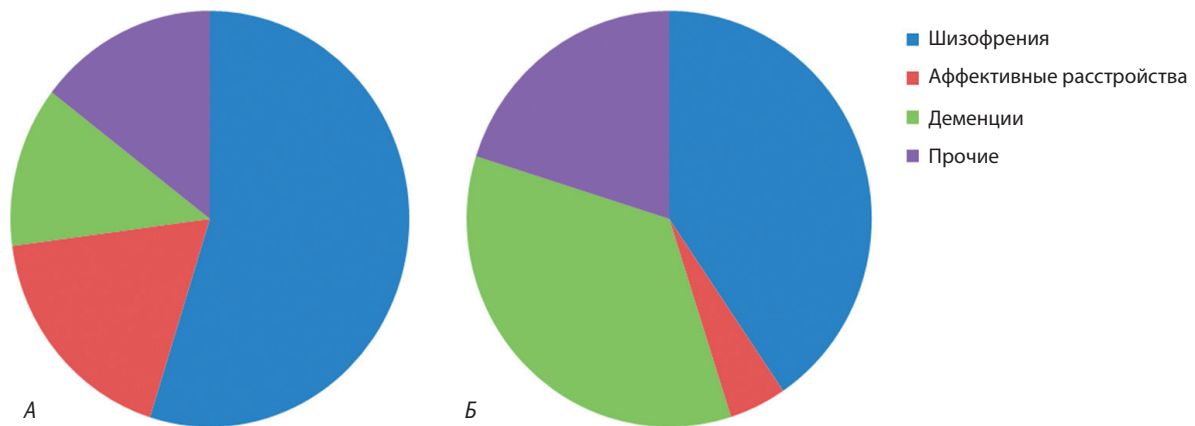


Рис. 2. Клиническая структура контингентов больных ДС (А) и круглосуточного стационара (Б)

зывает помощь наиболее тяжелому контингенту больных позднего возраста. Следует подчеркнуть, что речь идет о больных, состояние которых требует не просто ухода, но и главным образом терапевтических мероприятий в условиях больницы, т.е. госпитализируются больные, поведение которых грубо расстроено. Можно предположить, что сравнительно небольшое число деменций среди госпитализированных больных в возрастной группе 60–69 лет связано не только с тем, что частота деменций в этом возрасте не столь велика, но и с тем, что у большинства больных деменция не достигла еще большой глубины. С этой же особенностью связано малое число больных позднего возраста, поступивших в стационар в связи с депрессией, — очевидно, что госпитализировались только самые тяжелые из них.

Второй момент, заслуживающий внимания, заключается в наметившемся возрастании роли дневного стационара в помощи больным пожилого возраста. Полученные данные говорят о том, что в дневной стационар попадает именно та часть больных, которым отказывают (или которые отказываются) в госпитализации в круглосуточный стационар. Это гораздо менее тяжелые больные, состояние которых соответствует определенным требованиям. Поведение больных не должно обнаруживать заметных расстройств; больные должны сохранять критику к своему состоянию; их комплаентность должна быть достаточно высока. Очевидно, что дневной стационар оказался наиболее подходящей организационной формой для помощи больным, страдающим депрессией средней степени тяжести (это объясняет тот факт, что депрессивные больные составили более половины всей группы).

Что касается помощи больным деменцией, то существующая организационная модель дневного стацио-

нара подходит только для самых легких из них. Вопрос о реальном создании форм помощи более тяжелым больным — с нарушенной критикой и когнитивными нарушениями, но с относительно правильным поведением — остается открытым, хотя адекватные модели таких организационных форм подробно описаны и успешно функционируют в разных странах мира [1, 2, 11, 12, 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведенное исследование позволило подробно описать ту часть наблюдаемого филиалом № 1 контингента больных пожилого и старческого возраста, которая получала помощь в круглосуточном и дневном психиатрическом стационаре в условиях происходящей реорганизации московской психиатрической помощи. Показано, что клинко-демографические характеристики групп больных, госпитализированных в круглосуточный стационар, практически не изменились в результате реорганизации. Больница по-прежнему оказывает помощь больным, наиболее общая характеристика которых заключается в возникновении резкого ухудшения состояния с грубыми расстройствами поведения.

Роль дневного стационара в помощи больными пожилого возраста стала более заметной. Заметно возросла численность пролеченных больных позднего возраста, определились основные демографические и клинические характеристики соответствующего контингента. Однако существующие организационные формы обеспечивают помощь лишь части психически больных позднего возраста, поэтому их совершенствование должно продолжаться.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С.И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии // Социальная и клиническая психиатрия. — 2006. — № 3. — С. 5–11.
2. Гаврилова С.И., Михайлова Н.М. Психиатрическая помощь пожилым в первичном звене здравоохранения // Лечение и реабилитация психически больных позднего возраста / Под ред. А.У. Тибилевой, Р.М. Мельник — Л., 1990. — С. 87–93.
3. Государственная программа города Москвы на среднесрочный период (2012–2016 гг.) «Развитие здравоохранения

- города Москвы (столичное здравоохранение)». http://www.mosgorzdrav.ru/mgz/komzdravsite.nsf/va_WebPages/page_00003190_prog?OpenDocument
4. Григорьева И.А. Социальное обслуживание пожилых и развитие сообществ: применим ли западный опыт в России? // Отечественные записки. — 2005. — № 3 (24). <http://www.strana-oz.ru/2005/3/>.
 5. Зозуля Т.В. Эпидемиологическое исследование психически больных пожилого и старческого возраста и вопросы организации медико-социальной помощи: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1998. — 28 с.
 6. Пирожков С.И. Демографические процессы и возрастная структура населения. — М.: Статистика, 1976. — 136 с.
 7. Румянцева О.С. Исследование эффективности различных организационных форм обслуживания геронтологических больных в ПНД: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2007. — 21 с.
 8. Случевская С.Ф. Клинико-эпидемиологическая характеристика и организация медико-социальной помощи психически больным пожилого возраста в Санкт-Петербурге: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — СПб., 2008. — 21 с.
 9. Трифонов Е.Г., Щирин М.Г., Зозуля Т.В. Клинико-эпидемиологическая характеристика диспансерного контингента психически больных пожилого и старческого возраста // Журн. невропатол. и психиатр. им. С.С. Корсакова. — 1991. — № 9. — С. 37–42.
 10. Щирин М.Г., Гаврилова С.И. О значении клинико-эпидемиологических исследований для проблемы инволюционных психозов // В кн.: Инволюционные психозы: клинические формы, вопросы нозологической самостоятельности. — М., 1979. — С. 80–95.
 11. Curran J.S.M. The impact of day care on people with dementia // Intern. J. Geriatric Psychiatry. — 1996. — Vol. 11. — № 9. — P. 813–817.
 12. DSDC: international centre of knowledge and expertise dedicated to improving the lives of people with dementia. <http://dementia.stir.ac.uk/about-dsdc>.
 13. Kirk D. Demographic transition theory // Population Studies. — 1996. — Vol. 50. — P. 361–387.
 14. Schneider E.L., Guralnik J.M. The aging of America. Impact on health care costs // J. Am. Med. Ass. — 1990. — № 263. — P. 2335–2340.

Ротштейн Владимир Григорьевич — профессор, главный специалист Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: vladimir.rotstein@gmail.com

УДК 159.9; 616.89

Прокрастинация и психическое здоровье*Procrastination and mental health*

Зверева М.В.

Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Zvereva M.V.

Mental Health Research Center of RAMS



43

В статье представлен обзор зарубежных и отечественных исследований феномена прокрастинации (сознательное откладывание выполнения дел, принятия решений, субъективное ощущение внутреннего дискомфорта при этом). Рассматриваются исследования, касающиеся связи прокрастинации и личностных характеристик (мотивация, эмоции и когнитивные представления), а также немногочисленные исследования, посвященные проблеме взаимосвязи прокрастинации и психического здоровья.

Ключевые слова: прокрастинация; психическое здоровье; мотивация; стресс; аутодеструкция.

The article presents review of foreign and native researches of procrastination phenomenon (a conscious delay of doing something, making decisions, the sense of inner discomfort when delay). Studies concerning to relationship of procrastination and personal characteristics (motivation, emotion and cognitive performance) are discussed. A few studies on the problem of the relationship of procrastination and mental health are reviewed.

Keywords: procrastination; mental health; motivation; stress; self-aggression.

ВВЕДЕНИЕ

За последние годы интерес к проблеме прокрастинации заметно вырос. Еще в конце 70-х годов XX в. за рубежом были начаты первые исследования этой проблемы, в отечественную психологию прокрастинация как объект для изучения пришла относительно недавно, с конца 1990-х. Первые публикации по этой тематике были основаны на клиническом и консультативном опыте ее исследователей [3]. В России исследование данной проблемы происходило не напрямую, — отечественные специалисты занимались проблематикой мотивации, воли, перфекционизма, а также исследованием лени. Важное обобщение, сделанное многими исследователями, касалось связи прокрастинации и личностных характеристик. Было показано, что для обществ, ориентированных на достижения, прокрастинация выступает именно как проблема личности. Постоянная погоня за достижениями приводит к тому, что люди регулярно сталкиваются с обязательствами, требующими их выполнения в жестко установленных временных рамках. Современная европейская цивилизация, к которой во многом принадлежит и Россия, является именно такой. Все это обуславливает рост интереса научного сообщества к более глубокому изучению феномена прокрастинации.

Происхождение слова «прокрастинация» связано с латинскими корнями — *procrastinatus* (*pro* — вперед, дальше, *crastinus* — завтра) [3, 8]. Как научный термин, «прокрастинация» была введена П. Рингенбахом в 1977 г. в книге «Прокрастинация в жизни человека» [6, 8]. Следует отметить, что сам феномен прокрастинации был замечен уже давно, об этом пишут совре-

менные исследователи J.V. Burka, L.M. Yuen, J. Harriott, J.R. Ferrari, V. Tuckman, P. Steel, Я.И. Варваричева, В.С. Ковылин и др. Например, египтяне имели в своем языке два глагола для обозначения откладывания дел: первый означал полезную привычку избегать ненужной работы и импульсивных действий, второй — лень при выполнении задач, необходимых для выживания. Также в работах античных философов часто встречается осуждение прокрастинации. Так, Цицерон считал, что медлительность неприемлема в любом деле. На протяжении истории человечества люди осуждали или восхваляли подобное поведение [3]. Однако реальный научный анализ и исследование этого феномена проводится не более 40 лет.

В настоящее время насчитывается большое количество определений прокрастинации, в которых можно выделить основополагающие элементы этого феномена — сознательное откладывание выполнения дел (принятых решений), субъективное ощущение внутреннего дискомфорта при этом. Прокрастинация является откладыванием выполнения необходимых действий для достижения какой-либо поставленной цели [3, 8, 27]. Некоторыми авторами прокрастинация рассматривается как иррациональная задержка поведения [18, 31]. В этом случае иррациональность поведения заключается в самостоятельном выборе плана действия, несмотря на высокую вероятность того, что он не будет выгодным для личности и с материальной, и с психологической стороны. В других исследованиях показана связь прокрастинации с некоторыми личностными переменными, такими как низкая самооценка, выраженный перфекционизм, депрессия и тревожность [15, 37, 38].

СТРУКТУРА ПРОКРАСТИНАЦИИ И НАПРАВЛЕНИЯ ИССЛЕДОВАНИЯ

Прокрастинация как феномен имеет несколько разновидностей. Часто выделяют базовые варианты прокрастинации — поведенческий и связанный с откладыванием решений. Н. Милграм и соавт., одни из первых исследователей прокрастинации, выделили пять ее видов [8]:

- 1) *бытовая* — откладывание домашних дел, которые должны выполняться регулярно;
- 2) *прокрастинация в принятии решений* (в том числе незначительных);
- 3) *невротическая* — откладывание жизненно важных решений, таких как выбор профессии или создание семьи;
- 4) *компульсивная*, когда сочетаются два вида прокрастинации — бытовая и прокрастинация в принятии решений;
- 5) *академическая* — откладывание выполнения учебных заданий, подготовки к экзаменам и т.п.

В контексте изучения связи прокрастинации и психического здоровья имеют значение все виды прокрастинации. Имеется неравномерность в исследованиях, ориентированных на отдельные разновидности прокрастинации. Наиболее изученной считается академическая прокрастинация. Очевидно, что исследовать выборку студентов значительно проще, чем выборку взрослого работающего населения. По данным опросов американских авторов, академическая прокрастинация, связанная с учебной деятельностью, — это обычный феномен более чем для 70% студентов. При написании курсовых работ и подготовке к экзаменам прокрастинация фиксируется каждым четвертым из обследованных студентов. Почти 25% опрошенных студентов признают прокрастинацию умеренной или даже тяжелой проблемой, а тенденцию откладывать работу отмечают как негативно влияющую не только на учебный процесс, но и на общее качество своей жизни [21]. Академическая прокрастинация содержит две основные составляющие [30]:

- 1) тенденцию откладывать выполнение текущих и итоговых учебных заданий;
- 2) наличие тревоги, связанной с этим откладыванием.

Поскольку прокрастинация — обычное явление среди студентов, важно определить его рамки и негативные последствия.

Обратимся к одному из значительных обобщающих метаобзоров проблемы прокрастинации, сделанному Р. Steel [38]. Количество эмпирических работ, посвященных прокрастинации, значительно, среди них есть и такие, где отмечаются аспекты, непосредственно связанные с личностными чертами и психическим здоровьем.

Можно разделить все исследования на четыре основных типа:

- 1) характеристики задач, способствующих прокрастинации;
- 2) последствия поведения откладывания;

3) индивидуальные особенности самих прокрастинаторов;

4) демографические различия.

Исследования, касающиеся изучения характеристик задач, способствуют пониманию возможных *причин прокрастинации*. Данные исследований, посвященных *последствиям прокрастинации*, рассматривают ближайшие во времени возможные эффекты вследствие поведения откладывания. Все, что касается изучения *индивидуальных различий*, было рассмотрено с точки зрения традиционной пятифакторной модели личности. Наконец, изучение *демографических данных* предоставляет возможность рассмотреть, в каких возрастных и социальных группах прокрастинация распространена.

Прокрастинация означает добровольный выбор в пользу одной задачи по сравнению с другими. Следовательно нельзя рационально отложить все задачи, но можно отдавать предпочтение одним и пренебречь другими. Если только люди не прокрастинируют случайным образом, то сама природа этого явления имеет некоторое влияние на их решения. В подтверждение этому тезису в исследовании R. Briody (1980) около 50% опрошенных ответили, что их промедление при выполнении той или иной задачи было связано с какой-либо ее характеристикой. Были предложены два предполагаемых фактора, с которыми могло быть связано промедление: сроки ожидаемых «наград» и «наказаний», а также неприятие задачи как таковой.

Давно было замечено, что чем дальше ожидаемое событие во времени, тем меньшее влияние оно оказывает на решения людей (Левин К., 1935). Ainslie (1975) дал исторический анализ этого явления с психологической точки зрения, признавая феномен импульсивности в его генезе, в то время как Loewenstein (1992) придерживался преимущественно экономической точки зрения — теории временного дисконтирования. Существует большое количество подтверждений этого феномена. Schwartz причислил его к одному из психологических законов обучения (1989). В экономике этот эффект признан доминирующей экономической моделью межвременного выбора (Loewenstein & Elster, 1992). Учитывая такое всестороннее внимание к феномену ожидания «наград и наказаний», было очевидно, что он будет применен и для объяснения прокрастинации. В своем эссе о прокрастинации Сэмюэл Джонсон (1751) указывал временную близость в качестве естественной причины «больше всего стремиться к тому, что по своей близости во времени предоставит самые сильные впечатления». Стоит отметить, что именно благодаря этому феномену была выдвинута достаточно популярная на данный момент теория временной мотивации — Temporal Motivation Theory (TMT). Рассмотрим ее подробнее.

Временная теория мотивации была разработана и предложена в 2006 г. Р. Steel и С. J. König. Данная теория является интегративной и включает в себя компоненты нескольких психологических и экономических теорий мотивации. Основная идея теории

временной мотивации заключается в том, что время рассматривается как основной мотивационный фактор личности. Таким образом, она может быть применена и к поведению прокрастинации, и к формированию целеполагания у человека. В состав теории временной мотивации входят основные аспекты таких теорий как теория потребностей Д. Макклеланда (Need theory), теория накопительных перспектив Д. Канемана (Cumulative prospect theory), теория ожиданий В. Вруни (Expectancy theory) и разработанная в экономике теория гиперболического дисконтирования (Hyperbolic discounting). Во всех этих теориях ключевой является мотивация. В теории Д. Макклеланда впервые была выдвинута идея мотивации достижения успеха, которая формируется благодаря системе поощрений и мотивации избегания неудач и становится основной при постоянных наказаниях за неуспех. По мнению В. Вруни, теория ожидания утверждает, что человек решает вести себя определенным образом, поскольку он мотивирован избирать то или иное поведение в соответствии с ожидаемыми результатами действий. В сущности мотив выбора поведения определяется желаемым результатом. Д. Канеман и Amos Tversky в 1992 г. вывели теорию накопительных перспектив, которая предназначалась для описательных решений риска в условиях кризиса, в отличие от первоначальной теории перспектив. Основной идеей является предположение о том, что люди больше склонны думать и просчитывать варианты потенциального плохого исхода ситуации, нежели размышлять о выгодах и приобретениях. Из экономической теории гиперболического дисконтирования была взята идея о том, что при двух аналогичных видах наград, человек предпочтет ту, что произойдет раньше во времени. Таким образом, P. Steel и C.J. König выводят формулу мотивации, где сама мотивация является стремлением к конкретному результату, а значит в каждом отдельном случае ее значение рассчитывается исходя из конкретных данных ситуации.

Эта формула представляет собой следующее действие:

$$Motivation = \frac{Expectancy \times Value}{1 + Impulsiveness \times Delay},$$

где *Expectancy* означает самоэффективность субъекта, *Value* — ценность полученного результата деятельности, *Impulsiveness* — импульсивность — личностная черта склонности к откладыванию дел; *Delay* — время, необходимое на реализацию деятельности.

Таким образом, имея две потенциальные цели с разной степенью привлекательности, человек выберет для реализации сначала ту, что более приятна, не задумываясь о той, что отставлена во времени и более сложна. Кроме того, следует отметить, что полезность деятельности возрастает в геометрической прогрессии с приближением срока ее реализации [39].

«Неприятие задачи» — это термин, не требующий сложных разъяснений. По определению, человек стремится избежать тех стимулов, которые вызыва-

ют у него отвращение, следовательно, чем большее отвращение вызывает ситуация, тем сильнее человек будет пытаться избежать ее (например, через откладывание выполнения задач) [22]. Несомненно, что неприятие задач зависит от личностных параметров, таких как внутренняя мотивация, лень и др. Исследования подтвердили, что если люди находят задачу неприятной, то они с большей вероятностью будут откладывать ее выполнение. Следует отметить, что неприятие задачи связано со сроками «наград» и «наказаний» [29].

ПРОКРАСТИНАЦИЯ И ЕЕ СВЯЗЬ С ЛИЧНОСТЬЮ

На сегодняшний день существует большое количество исследований, посвященных попыткам найти связь между прокрастинацией и индивидуальными чертами личности. Для упрощения организации таких исследований ученые избрали в качестве начальной модели сравнения пятифакторную модель личности: невротизм, экстраверсия, открытость опыту, сознательность, доброжелательность [20]. Тем не менее некоторые исследователи сосредоточили свою работу на каком-либо одном личностном признаке, например на импульсивности.

Поскольку нет единого общепринятого определения понятия «черта личности», а существует много вариаций определения отдельных черт личности (структурные компоненты, какие-либо характеристики и т.п.), то создается некоторая путаница при описании возможных связей отдельных компонентов базовых личностных черт друг с другом или с другими характеристиками [25]. Для упрощения понимания возьмем выбранные P. Steel характеристики определений черт личности пятифакторной модели. Данные характеристики были выбраны исходя из их связи с прокрастинацией, которую искали исследователи. Таким образом, «невротизм» включает в себя когнитивные искажения, самоуважение, самопрепятствование и депрессию. В понятие «экстраверсия» вложены такие параметры, как положительные эмоции, импульсивность и поиск новизны. Фактор «доброжелательность» рассматривается вместе с фактором «открытость опыту», поскольку они идентичны для данной темы. Интеллект и способности также входят в понятие «открытость опыту», но анализируются отдельно, вне личностной модели. Наконец «сознательность» связана с конструктами саморегулирования: отвлекаемостью, самоорганизацией, мотивацией достижения [38].

Как уже было сказано, люди чаще откладывают выполнение задач, потому что они неприятны. Кроме того, люди, испытывающие больший стресс, чаще склонны к прокрастинации [17, 18, 21]. Следовательно, невротизм близок по смыслу к такой характеристике прокрастинации, как неприятие задач, и такой личностной черте, как тревожность. При этом высокая тревожность способствует порождению различных катастрофических интерпретаций даже для самых

нейтральных событий, что ведет к иррациональному откладыванию обязанностей.

«Когнитивные искажения» (иррациональные убеждения) — это термин, который означает неблагоприятный или тревожный взгляд на мир. А. Ellis характеризует такие убеждения как мешающие стремлению к счастью и исполнению желаний, почти полностью произвольные, а также не подлежащие доказательству или опровержению. Из всех возможных когнитивных искажений только два, по утверждению W.J. Кнаус, тесно связаны с прокрастинацией: вера в собственную ничтожность и вера, что мир слишком сложен и требователен. Исследователи, опираясь на выводы А. Ellis и W.J. Кнаус, выделили четыре сферы, в которых у прокрастинаторов возможны проявления когнитивных искажений: страх неудачи, перфекционизм, смущение перед миром и тревога [13, 18, 21, 23, 38]. Непринятие себя, иррациональные убеждения, основанные на невротической установке на «неуспех» при неадекватно высоких притязаниях, свидетельствуют о наличии кризисного сознания, сопровождаемого негативными эмоциональными реакциями различной тяжести — от общей тревоги до стрессового и депрессивного состояния. Помимо не критичной оценки себя и собственных ресурсов, в основу негативного восприятия мира входит базовая тревога [7]. Зачастую прокрастинаторы испытывают ощущение беспомощности перед ситуацией, считают, что никакие их действия не приведут к положительному результату, вследствие чего они концентрируются на эмоциональной реакции на сложившиеся обстоятельства. Следовательно, для того чтобы справиться, они, как правило, фиксируются на собственных эмоциях, а не концентрируются на достижении поставленной цели [14, 24]. Именно аффективное переживание неспособности разрешить поставленные задачи способствует активизации поведения прокрастинации. Чем больше показатели общей тревоги, тем сильнее личностью блокируются продуктивные действия. Высокий показатель тревожности чаще всего связан с неадекватно заниженной самооценкой, что в свою очередь является индикатором эмоционального неблагополучия личности [7].

Для того чтобы избежать тревожных реакций, связанных с постоянными колебаниями самооценки, люди обычно выбирают путь неадекватно заниженной самооценки и стойкого самоуничижения, что помогает им сохранять самооценку неизменной в ответ на различные вызовы социума. Причиной самоуничижения часто является защита самооценки: необходимо предоставить себе внешнюю причину, «выйти из ситуации», если уж не удастся сделать хорошо [26, 35, 38]. Самоуничижение связано с избегающим стилем поведения личности (Verzonsky, 1992), при котором человек стремится избежать получения из мира реальной информации о себе. На данном этапе вывод о том, что самоуничижение вызывает прокрастинацию, представляется спорным. J.D. Brown and Marshall (2001) говорили, что добросовестное выполнение задания людьми с низким чувством собственной эффективности и низкой само-

оценкой повышает у них чувство гордости, если им это удастся, даже если существует риск значительного стыда и унижения при неудаче. Несмотря на то что такое неправильное мировоззрение их ограничивает, оно же приносит им пользу, поскольку они не делают однозначную ставку на успех [16, 38]. Их промедление целенаправленно, чтобы полностью максимизировать свою полезность, и не является иррациональной задержкой. Учитывая эти нюансы, задержки из-за прокрастинации или из-за самоуничижения должны быть поведенчески схожи, и исследователи могут ожидать, что они будут эмпирически связаны между собой.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ ИССЛЕДОВАНИЙ ПРОКРАСТИНАЦИИ

Депрессия, астения, выученная беспомощность, пессимизм тесно связаны друг с другом, а также с невротизмом, когнитивными искажениями и низкой самооценкой. Аарон Бек описывал депрессию как следствие когнитивных искажений, которые приводят к усилению пессимизма и нелюбви к себе [12]. Кроме того, некоторые исследования показали, что невротизм значительно повышает восприимчивость к депрессии [38]. Costa и McCrae (1992) включают депрессию как черту невротизма в свою шкалу [19]. Некоторые исследователи утверждают, что выученная беспомощность и пессимизм сильно связаны с депрессией как теоретически, так и эмпирически [38]. Кроме того, McCown, Johnson and Petzel (1989) провели анализ методом главных компонент с использованием нескольких психологических опросников, предложенных группе прокрастинаторов. Авторы обнаружили, что депрессия, невротизм и сниженное чувство контроля над ситуацией, как правило, находятся в рамках одного фактора, что позволяет предположить, что в совокупности они могут составлять одну из причин прокрастинации [28].

Клиническая депрессия имеет несколько особенностей, которые делают ее наиболее вероятной причиной прокрастинации. В состоянии депрессии люди часто не могут получать удовольствие от жизни, как правило, им не хватает энергии, наблюдаются проблемы с концентрацией внимания [38], что напоминает факторы, которые затрудняют выполнение любой задачи. Шкала депрессии Бека даже включает в себя пункт, говорящий о прокрастинации: «Я откладываю принятие решения чаще, чем обычно». Как только энергии не хватает, работа становится более трудновыполнимой. Burka и Yuen (1983) также говорили о том, что в состоянии усталости люди тяжелее приступают к реализации задач [18].

Хотя утверждается, что прокрастинация приводит к ухудшению производительности, некоторые люди сообщают о ней как о способе достижения максимальной эффективности (Chissom & Iran-Nejad, 1992; Tice & Baumeister, 1997). Однако, если промедление иррационально, в частности у лиц с низким уровнем сознательности, то усилия в конце срока выполнения, как правило, менее успешны, чем задолго до последней минуты.

Кроме того, промедление, приводящее к ухудшению производительности, снижает уверенность в собственной эффективности, что, в свою очередь, приводит к усугублению проявления прокрастинации (Lindsley et al., 1995).

Поскольку прокрастинация рассматривается как способ временного уклонения от беспокойства, который только усугубляет общую тревогу, когда человек поздно сталкивается с отложенной задачей, то первоначально прокрастинация способствует улучшению настроения, однако позже значительно ухудшает его [36]. Такой тип снятия психоэмоционального напряжения и улучшения настроения схож с релаксационным типом аутодеструктивного поведения [10]. Возможно, прокрастинация является одним из вариантов аутоагрессивного поведения, где в качестве способа аутодеструкции избираются психические нарушения. Таким образом, это приводит к расстройству биполярного типа, когда одно состояние сменяется прямо противоположным (Lindsley, Brass & Thomas, 1995). Депрессия может не только привести к прокрастинации, но и оказывать длительное негативное влияние, в этом случае плохое настроение становится не только следствием прокрастинации, но и создает ее [37, 38].

Прокрастинация тесно связана с таким явлением как стресс. Стресс также может являться как причиной прокрастинации, так и следствием ее постоянного присутствия. Рассматривая стресс как причину и следствие прокрастинации, можно обратиться к нескольким ранним и недавним зарубежным исследованиям. Многие исследователи связывали прокрастинацию с различными отклонениями в состоянии психического здоровья. Было показано, что тревожность и депрессия положительно коррелируют с самоотчетами прокрастинаторов [15, 24, 37]. Неоднократно утверждалось (DeLongis, Lazarus & Folkman, 1988), что стресс и психическое здоровье имеют взаимное влияние, а также обратно пропорциональную связь (Hammen, 2005). Прокрастинация и стресс положительно коррелируют [24]. В исследовании Schraw, Wadkins и Olafson (2007) каждый участник студенческой выборки сообщил, что испытывает стресс в результате прокрастинации [32, 37]. Связь между прокрастинацией и стрессом может меняться в зависимости от того, насколько безотлагательным является стресс-фактор в данный момент. Tice и Baumeister (1997) обнаружили, что те студенты, кто откладывал выполнение в начале семестра, испытывали меньше стресса и проявляли меньше симптомов болезни. В то же время в конце семестра, когда ставятся определенные сроки сдачи работ, прокрастинаторы как правило, испытывают больший стресс, проявляют больше симптомов соматических заболеваний, чаще посещают медицинские учреждения, кроме того, у прокрастинаторов существенно снижается успеваемость в отличие от непрокрастинаторов [37].

В исследовании F.M. Sirois и соавт. (2003) рассматривалась связь прокрастинации со стрессом, соматическими заболеваниями и соблюдением мер профилактики (участие в диспансеризации или соблюдение

правильного питания). Изучаемые показатели были измерены в период наибольшего стресса у студентов. Студенты-прокрастинаторы, по данным исследования, имели более слабое здоровье, испытывали стресс, трудности с началом лечения заболеваний, но в целом не были склонны к поведению по сохранению своего здоровья и профилактике болезней. Однако стресс выступал катализатором [34]. Полученные в исследовании 2007 г. данные на студенческой выборке были в последующем проверены на взрослой выборке. Так же как и в предыдущем исследовании, была показана связь прокрастинации с более высоким уровнем напряжения, наличием проблем со здоровьем и отсутствием своевременных профилактических мер [33]. Сами прокрастинаторы сообщали, что реже совершают профилактические медицинские осмотры. В этом исследовании (Sirois, 2007) показано, что стресс опосредует прокрастинацию субъекта по отношению к своему здоровью [33, 37].

R. Stead, M.J. Shanahan, R.W.J. Neufeld использовали данные и методический подход, как в работе Sirois (2007), но их целью было нахождение взаимосвязи прокрастинации, стресса и состояния психического здоровья. Разработанный ими комплекс методик был более чувствителен к социальным аспектам обращения за помощью. Известно, что обращение за помощью в случае психического заболевания социально менее приемлемо, чем обращение по поводу соматических болезней. Гипотеза исследования состояла в том, что стресс и прокрастинация оказывают наибольшее влияние на психическое здоровье человека и частоту обращений за помощью [37]. Исследователи предположили, что субъекты (испытуемые), которые больше подвержены стрессу и прокрастинации, будут испытывать больше проблем с психическим здоровьем, а частота обращения за помощью в специализированные учреждения будет ниже, чем у тех, кто имеет невысокие показатели по стрессу и прокрастинации. Группа испытуемых состояла из 200 студентов последних курсов Университета Западного Онтарио (University of Western Ontario). Для измерения прокрастинации были использованы General Procrastination Scale (Lay, 1986) и Procrastination Assessment Scale for Students (Solomon & Rothblum, 1984). Стресс измерялся с помощью Daily Hassles Scale-Revised (Holm & Holroyd, 1992), а состояние психического здоровья с помощью Mental Health Inventory (Veit & Ware, 1983). Для измерения поведения, направленного на профилактику заболеваний, использовался модифицированный опросник Mental Health Behaviour (Sirois, 2007), а для корректировки социальной желательности был использован опросник Marlowe-Crowne Social Desirability Scale (Strahan & Gerbasi, 1972) Было показано, что действительно существует связь между прокрастинацией, стрессом и психическим здоровьем. Высокий уровень прокрастинации и стресса отрицательно влияют на психическое здоровье и снижают частоту обращения за помощью в медицинские учреждения (прежде всего, в группе мужчин, что связано с их высокой социальной включенностью) [37].

Негативным последствием прокрастинации может стать постоянный стресс, вызванный нереализованностью в желаемой мере жизненно значимых для человека целей. Общее снижение оценки самоофективности и удовлетворенности жизнью становится фактором активизации негативного социального самочувствия. Таким образом, прокрастинация является фактором как запускающим, так стимулирующим процессы искажения самоопределения личности во всех сферах жизни: личной, профессиональной, социальной. Кроме того, у лиц с расстройством зависимости (наркомания или игровая зависимость) прокрастинация выступает как барьер при попытке обращения за помощью (McCoy, Metsch, Chitwood & Miles, 2001; Bellringer, Pulford, Abbott, DeSouza & Clarke, 2008). В отечественном исследовании Я.В. Колпакова и В.М. Ялтонского также получены данные о более высоком уровне прокрастинации у лиц с зависимостью от алкоголя и поверхностно-активных веществ (ПАВ) [9]. Прокрастинация в таком случае может стать значительным препятствием при обращении за помощью при наличии проблем психического здоровья.

Отечественные исследования анализируемого феномена, как и зарубежные, представлены в основном работами по изучению академической прокрастинации [2, 4, 5, 11]. Большинство исследований было посвящено взаимосвязи прокрастинации и личностных характеристик, таких как мотивация, тревожность, перфекционизм и защитные механизмы. Так же как и зарубежные авторы, российские исследователи отмечают высокий уровень корреляции между прокрастинацией, тревожностью и отсутствием внутренней мотивации. Кроме непосредственно тревожности, прокрастинация вызывает значительный комплекс эмоционально-негативных реакций и состояний личности, что было показано в исследовании Ю.М. Сивриды (Санкт-Петербург) [1]. Большое количество работ, связывающих прокрастинацию и мотивационный компонент личности, показали, что прокрастинаторы в большей степени подвержены проблемам с саморегуляцией, самоконтролем и неумением планирования деятельности, чем непрокрастинаторы [11]. Отечественные ученые активно исследуют связь прокрастинации и защитных механизмов личности, рассматривая откладывание дел как незрелый защитный механизм личности [11]. В то же время существуют противоречивые данные о том, что люди, склонные к прокрастинации, чаще используют рационализацию как защитный механизм для оправдания своего поведения [4]. Доказательство прокрастинации как незрелого защитного механизма приведено в исследовании А.С. Семиной. Автором отмечено, что одним из важных факторов, который способствует развитию прокрастинации, является наличие таких защитных механизмов, как регрессия и проекция. Сама же прокрастинация тоже выступает в роли защитного механизма, действуя по принципу вытеснения неприятных мыслей на некоторое время [11]. Однако при всех своих недостатках она все же является социально-приемлемым вариантом избегания и механизмом психологической защиты. В то же время прокрастинацию можно рассматривать как показатель функ-

ционирования кризисного сознания. Как было отмечено выше в обзоре зарубежных исследований, прокрастинация может быть вызвана стрессом и стать причиной депрессивных состояний человека. Некоторые российские исследователи вслед за зарубежными коллегами М.Н. Specter, J.R. Ferrari изучали связь между временной перспективой и прокрастинацией. В работе Ю.П. Алексеевой и Т.В. Каштановой были получены достоверные корреляционные связи прокрастинации и временной перспективы. Чем ниже оценка своего прошлого и чем более гедонистично отношение к настоящему, тем выше уровень прокрастинации при отсутствии ориентации на будущее [2]. Можно связать данный вывод исследования с когнитивной депрессивной триадой А. Бека: 1) негативный образ себя; 2) негативный прошлый опыт окружающего мира; 3) негативный образ будущего.

Негативная временная перспектива влечет за собой депрессию и прокрастинацию. Депрессивная триада содержит в своей структуре когнитивные искажения (переживания о прошлых поражениях и, следовательно, безнадежность в отношении собственного будущего), что выступает благодатной почвой для развития прокрастинации [12]. Данный вывод схож с выводами зарубежных исследователей, что когнитивные искажения способствуют усилению прокрастинации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Обобщая, можно сказать, что прокрастинация — это многогранный феномен, который связан, по мнению большинства исследователей, со многими привычными психологическими параметрами (мотивация, когнитивные искажения, эмоциональное реагирование). Можно полагать, что результаты и выводы ряда исследований академической прокрастинации, в которых были получены первые достоверные факты о сложной и двоякой связи этого феномена с тревожностью и стрессом, способствуют новому витку исследований. Современный этап изучения проблемы с необходимостью подводит к организации и проведению изучения прокрастинации на клиническом материале. Первые клинические исследования показывают наличие связи между прокрастинацией и состоянием здоровья, как соматического, так и, главное, психического. Обнаружено отрицательное влияние прокрастинации на своевременное обращение в медицинские учреждения, что немаловажно для современного общества. Другой аспект прокрастинации, обнаруженный исследователями, это ее связь с личностью и самооценкой. Показано, что под воздействием постоянной прокрастинации возникает изменение восприятия себя и своего будущего в негативном свете, что может являться признаком аутодеструкции личности.

Таким образом, можно выделить несколько существенных для клинической психологии и психиатрии направлений изучения прокрастинации в контексте нарушений психического здоровья, до сих пор недостаточно представленных как в отечественной, так и зарубежной литературе.

ЛИТЕРАТУРА

1. *Августова Л.И.* Состояние профессионального здоровья и склонность к прокрастинации // В кн.: *Ананьевские чтения. Психология в здравоохранении: Материалы научной конференции, 22–24 октября 2013 г.* / Отв. ред. О.Ю. Щелкова. — СПб.: Скифия-принт, 2013. — С. 415–417.
2. *Алексеева Ю.П., Каштанова Т.В.* Взаимосвязь уровня прокрастинации и временной перспективы у студентов-медиков // В кн.: *Ананьевские чтения. Психология в здравоохранении: Материалы научной конференции, 22–24 октября 2013 г.* / Отв. ред. О.Ю. Щелкова. — СПб.: Скифия-принт, 2013. — С. 21–23.
3. *Варваричева Я.И.* Феномен прокрастинации: проблемы и перспективы исследования // *Вопр. психологии.* — 2010. — № 3. — С. 121–131.
4. *Ениколопов С.Н., Ефремов А.Г., Максимова М.Ю.* Системы субъективных значений у депрессивных больных юношеского возраста с аутоагрессивными попытками // *Психиатрия.* — 2006. — № 3. — Т. 21. — С. 30–38.
5. *Ивутина Е.П., Шуракова Е.С.* Академическая прокрастинация как проявление защитно-совладающего поведения у студентов // *Вестник Вятского государственного гуманитарного университета.* — 2013. — Т. 1. — № 4. — С. 146–151.
6. *Карловская Н.Н., Баранова Р.А.* Взаимосвязь общей и академической прокрастинации и тревожности у студентов с разной академической успеваемостью // *Психология в вузе.* — 2008. — № 3. — С. 38–49.
7. *Киселева М.А.* Состояние прокрастинации в контексте функционирования кризисного сознания // In: *Psychopedagogical problems of a personality and social interaction: materials of the V international scientific conference on May 15–16.* — Prague: Vědecko vydavatelské centrum «Sociosféra-CZ», 2014. — С. 32–34.
8. *Киселева М.А., Карина О.В., Шустова Н.Е.* Проблема влияния прокрастинации на процесс самоопределения личности // In: *Personality and social development: materials of the II international scientific conference on March 29–30.* — Prague: Vědecko vydavatelské centrum «Sociosféra-CZ», 2014. — С. 22–27.
9. *Ковылин В.С.* Теоретические основы изучения феномена прокрастинации // *Личность в меняющемся мире: здоровье, адаптация, развитие.* — 2013. — Т. 2. — № 2. — С. 22–41.
10. *Колпаков Я.В., Ялтонский В.М.* Оценка прокрастинации и защитно-совладающего поведения у лиц, зависимых от психоактивных веществ // В кн.: *Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии: Научное издание. Сборник материалов Всероссийской юбилейной научно-практической конференции «Теоретические и прикладные проблемы медицинской (клинической) психологии (к 85-летию Ю.Ф. Полякова)», 14–15 февраля 2013 г.* / Под общей ред. Н.В. Зверевой, И.Ф. Рожиной. — М., 2013. — С. 66–67.
11. *Руженков В.А.* К вопросу об уточнении содержания понятия «аутоагрессивное поведение» // *Научно-медицинский вестник Центрального Черноземья.* — 2008. — № 32. — С. 20–24.
12. *Семина А.С.* Исследование склонности к откладыванию «на потом» у студентов // В кн.: *Ананьевские чтения. Психология в здравоохранении: Материалы научной конференции, 22–24 октября 2013 г.* / Отв. ред. О.Ю. Щелкова. — СПб.: Скифия-принт, 2013. — С. 303–305.
13. *Соколова Е.Т.* Психотерапия: теория и практика: учебное пособие для студ. высш. учеб. заведений. — 4-е изд., пер. — М.: Издательский центр «Академия», 2010. — 368 с.
14. *Beck B.L., Koons S.R., Milgrim D.L.* Correlates and consequences of behavioral procrastination: The effects of academic procrastination, self-consciousness, self-esteem and self-handicapping // *J. Soc. Behav. Person.* — 2000. — Vol. 15. — P. 3–13.
15. *Berzonsky M.D.* Identity style and coping strategies // *J. Personality.* — 1992. — Vol. 60. — P. 771–788.
16. *Beswick G., Rothblum E.D., Mann L.* Psychological antecedents of student procrastination // *Austr. Psychol.* — 1988. — Vol. 23. — № 2. — P. 207–217.
17. *Brown J.D., Marshall M.A.* Great expectations: Optimism and pessimism in achievement settings // In: *Optimism and pessimism: Implications for theory, research, and practice* / Ed: E.C. Chang. — Washington, DC: American Psychological Association, 2001. — P. 239–255.
18. *Brown R.T.* Helping students confront and deal with stress and procrastination // *J. College Student Psychotherapy.* — 1991. — Vol. 6. — P. 87–102.
19. *Burka J., Yuen L.* Procrastination: Why you do it, what to do about it. — Cambridge: Da Capo, 1983. — 336 p.
20. *Costa P.T., McCrae R.R.* The NEO Personality Inventory — Revised. — Odessa, FL: Psychological Assessment Resources, 1992.
21. *Digman J.M.* Personality structure: Emergence of the five-factor model // *Ann. Rev. Psychology.* — 1990. — Vol. 41. — P. 417–440.
22. *Ellis A., Knaus W.J.* Overcoming procrastination. — New York: Signet Books, 1977. — 192 p.
23. *Ferrari J., Johnson J., McCown W.* Procrastination and task avoidance: Theory, research, and treatment. — New York: Plenum Press, 1995. — 268 p.
24. *Fleet G.L. et al.* Components of perfectionism and procrastination in college students // *Soc. Behav. Person.* — 1992. — № 20. — Vol. 2. — P. 85–94.
25. *Flett G.L., Blankstein K.R., Martin, T.R.* Procrastination, negative selfevaluation, and stress in depression and anxiety: A review and preliminary model // In: *Procrastination and task avoidance: Theory, research, and treatment* / Eds. J.R. Ferrari J.L. Johnson, W.G. McCown. — New York, NY, US: Plenum Press, 1995. — P. 137–167.
26. *Harrington N.* It's too difficult! Frustration intolerance beliefs and procrastination // *Person. Individ. Differences.* — 2005. — Vol. 39. — P. 873–883.
27. *Jones E.E., Berglas S.* Control of attributions about the self through self-handicapping strategies: The appeal of alcohol and the role of underachievement // *Person. Soc. Psychol. Bull.* — 1978. — Vol. 4. — P. 200–206.
28. *Lay C.H.* *Atlast*, my research article on procrastination // *J. Res. Person.* — 1986. — Vol. 20. — № 4. — P. 474–495.
29. *McCown W., Johnson J., Petzel T.* Procrastination, a principal components analysis // *Person. Individ. Differences.* — 1989. — Vol. 10. — P. 197–202.
30. *Milgram N., Tenne R.* Personality correlates of decisional and task avoidant procrastination // *Eur. J. Person.* — 2000. — № 14. — P. 141–156.
31. *Sabini J., Silver M.* Moralities of everyday life. — Oxford: Oxford University Press, 1982. — 43 p.
32. *Schraw G., Wadkins T., Olafson L.* Doing the things we do: A grounded theory of academic procrastination // *J. Educ. Psychol.* — 2007. — Vol. 99. — № 1. — P. 12–25.

33. *Sirois F.M.* «I'll look after my health later»: A replication and extension of the procrastination-health model with community-dwelling adults // *Person. Individ. Differences.* — 2007. — Vol. 43. — P. 15–26.
34. *Sirois F.M., Melia-Gordon M.L., Pychyl T.A.* «I'll look after my health later»: An investigation of procrastination and health // *Person. Individ. Differences.* — 2003. — Vol. 35. — P. 1167–1184.
35. *Smith T.W., Snyder C.R., Handelsman M.M.* On the self-serving function of an academic woodenleg: Test anxiety as a self-handicapping strategy // *J. Person. Soc. Psychol.* — 1982. — Vol. 42. — P. 314–321.
36. *Solomon L.J., Rothblum E.D.* Academic Procrastination: Frequency and Cognitive-Behavioral Correlates // *J. Counsel. Psychol.* — 1984. — Vol. 31. — № 4. — P. 503–509.
37. *Stead R. et al.* «I'll go to therapy, eventual»: Procrastination, stress and mental health // *Personal. Individ. Differences.* — 2010. — Vol. 49. — P. 175–180.
38. *Steel P.* The nature of procrastination: A meta-analytic and theoretical review of quintessential self-regulatory failure // *Psychol. Bull.* — Vol. 133. — № 1. — 2007. — P. 65–95.
39. *Steel P., Konig C.J.* «Integrating Theories of Motivation» // *Acad. Management Review.* — 2006. — Vol. 31. — № 4. — P. 889–913.

Зверева Мария Вячеславовна — аспирант отдела медицинской психологии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: maremerald@gmail.com

Колонка главного редактора

Эдвард Мунк К 70-летию со дня смерти

Edvard Munch

Тиганов А.С.
Tiganov A.S.



51



Выдающийся норвежский художник Эдвард Мунк, создавший множество вызывающих восторг и негодование полотен, занимает особое место в истории мировой живописи; он писал портреты и пейзажи, жанровые сцены, создавал символические образы; его произведения нередко гипнотизируют и завораживают.

Эдвард Мунк прожил непростую жизнь, будучи крайне противоречивой и далеко не всегда понятной окружающим личностью.

Мунк родился в 1863 г. в семье врача, ему было всего 5 лет, когда скончалась его мать от чахотки. После этой трагедии, отец, очень привязанный к детям, читавший им сказки и саги и игравший с ними, впал в унылое христианство, постоянно читал Библию, почти не обращая внимания на своих отпрысков. Сестра матери, к которой был очень привязан Эдвард, заметила способности мальчика к рисованию и способствовала поступлению его в школу живописи, о чем он мечтал. Однако без ви-

димых причин он отдалился от нее и в последующем относился к ней с чувством неприязни. В эти юные годы он написал много портретов своих родных, однако сестру матери он всегда писал с опущенной головой, закрытым лицом, как будто бы ему не хотелось смотреть ей в глаза. Во время учебы в школе живописи Эдвард попал в кружок художников, где царили достаточно свободные нравы, а члены кружка были завсегдатями одного из ресторанов Осло. В кружке он держался особняком, однако внешне был привлекателен и пользовался успехом среди женщин. В один из вечеров влюбленная в него девушка выстрелила в него и поранила палец на руке, что привело к деформации сустава, кисть художника была изуродована. Он долго не мог забыть этот инцидент; если и раньше ему было трудно общаться с людьми, то теперь он стал еще более нелюдимым.

В возрасте 23 лет Мунк создает картины, вызвавшие противоречивые мнения: картина «Болезненная девочка» — прощание Мунка со своей умирающей сестрой, «На другой день» — смертельно усталая, пьяная, полураздетая женщина лежит на кровати, рядом с которой бутылки и стаканы, «Переходный возраст» — обнаженная 14-летняя девушка сидит на краю кровати, видно, что в ней просыпается сознание пола и она боится этого.

Критика обрушилась на Мунка с огромной силой, ему советовали найти другую профессию, его картины называли безнравственными, болезненными, грубыми. Когда Национальная галерея в Осло купила его картину, на другой день один из критиков заявил, что отныне граждане Осло не смогут водить своих дочерей в галерею до тех пор, пока пьяным проституткам Э. Мунка будет разрешено спать в залах галереи.

Все произведения, написанные им, отражали его внутреннее состояние; он утверждал, что будет писать людей чувствующих, любящих и страдающих; при соприкосновении с живописью люди должны проникаться святостью и снимать перед картинами шляпы, как в церкви. Одновременно с этим он говорил, что люди — это жалкие земляные вши, они велики лишь в собственных мыслях: «Если тебе надоест плясать под дудочку судьбы, остается только один выход — лишиться себя жизни». В этом высказывании прослеживается раздвоенность его суждений и оценок, характерных для его личности в течение всей жизни.

В возрасте 29 лет Мунк получил стипендию и уехал в Париж, где находился под сильным влиянием импрессионистов, особенно Тулуз-Лотрека.

Примерно с 30 лет и до своей кончины художник пытался написать свое мировоззрение; «Фриз жизни» был задуман Мунком как ряд картин, которые дают представление о жизни человека. Мунк полагал, что «Фриз жизни» будет поэмой о жизни, любви и смерти. Он считал, что люди всего лишь безмолвные пешки, высшие силы дают им одну заповедь: «Преодолевайте слепую игру по имени жизнь». Одна из картин этого цикла — борьба обнаженных фигур, карабкающихся друг на друга, группа людей наверху поднимает гроб. Другие картины из этого цикла отличаются также крайней мрачностью сюжета.

Он очень любил обнаженную натуру, часто писал женщин с красивым телом, но с отвратительными грубыми лицами. Публичный дом был для Мунка пространством, где царили ужасы, кошмары, кровь и убийства; он создал много картин об этих домах, все они исполнены страха и ужаса. Художник писал себя обнаженным, на одной из картин он стоит в темной комнате, тело его объято пламенем, лицо искажено, он в аду.

Будучи зрелым и уже немолодым художником, он написал автопортрет, когда был болен испанкой, портрет так и назывался «Больной испанкой». Старый человек сидит в кресле, накрыт пледом, рот раскрыт, он задыхается. Рассматривающих портрет он спрашивал, не чувствуют ли они удушающий запах, разве они не видят, что он начинает гнить?

Мунк был невероятно наивен и вспыльчив, однажды, обратив внимание на месяц на небе, он спросил собеседника «Куда же делась луна?». Данные ему объяснения, что луна и серп луны это единое целое, он посчитал глупостью и отказался согласиться с этим объяснением.

Также Э. Мунк был крайне подозрителен, он считал, что люди хотят ему зла, тайные противники преследуют его. Заметив, что кто-то при нем шепчется, он говорил: «Когда буржуазный сброд перестанет обо мне злословить?».

Тяжелый и продолжительный психоз развился у Мунка достаточно поздно, в возрасте 45 лет, заболевание было диагностировано как «мания преследования». Незадолго до помещения в больницу на улице он подходил к незнакомым людям, которые, как ему казалось, обсуждали и осуждали его, и наносил им удары. В психиатрической клинике Д. Якобсона он провел семь месяцев и, несмотря на тяжелое состояние с бредом преследования и галлюцинациями, продолжал рисовать. Исследователи его творчества утверждали, что картина, написанная во время болезни, не хуже и не лучше созданных до заболевания и после выздоровления. В клинике он написал стихотворение «Альфа и Омега», которое снабдил серией рисунков и которое дает представление о его болезненном состоянии. Идея стихотворения заключалась в том, что, даже находясь с женщиной на необитаемом острове, ты не можешь быть уверенным в ней. Звери, цветы, растения и даже луна являются твоими соперниками. Омега, будучи привязана к Альфе, не могла отказать себе в интимных

отношениях со змеей, медведем, тигром, ослом и оленем. Омега, спасаясь от гнева Альфы, помчалась, сидя на спине оленя, через море в зеленую страну, а Альфа остался один на острове. На следующий день к Альфе пришли его дети, которые называли его отцом: это были маленькие змеи, поросята, обезьяны и ублюдки. Олень привез Омегу обратно, Альфа убивает ее, на него набросились все его дети и растерзали; новое поколение заполнило остров.

После окончания лечения, покинув больницу, Мунк находился в несколько приподнятом настроении, что не могло не отразиться на его творчестве: краски стали светлее, темы картин не были такими грустными, как прежде. Временами его тревожили мысли о возможности нового приступа болезни, он говорил «...Если кто-нибудь упрячет меня в такое место, то не знаю, смогу ли я оттуда выйти».

Э. Мунк вернулся в свой небольшой дом в маленьком местечке Осгорстранд, который очень любил. Около дома был небольшой одичавший сад, за которым Мунк не ухаживал, он не заботился об уюте. Обстановка в доме была ужасной: две кровати, стол и несколько плохих стульев, пыль лежала повсюду толстым слоем. В ящике для дров хранились мешки с сухарями, на столе — кисти, банки из-под консервов, заржавевшие гвозди.

После его выздоровления, как и прежде, его особенно волновали тайны любви и смерти. Излагая свое мировоззрение, он утверждал, что людей толкает друг к другу инстинкт спаривания; аналогичное наблюдается и в природе: земля — женщина; солнце, луна, воздух и море — мужские силы, обнимающие землю и оказывающие на нее плодотворное влияние. Его мировоззрение нашло свое отражение в картине «Два человека». На берегу стоит пара, она смотрит на берег и море — он на нее. Чувствуется влечение этих двоих друг к другу, великие силы овладели ими. В это же время Мунк создает серию замечательных пейзажей: это восход солнца, который приносил ему радость, и холмы, которые он видел из своего окна и был рад тому, что они не дают возможности наблюдать заход солнца, погружающего его в глубокое уныние.

Однако здесь он написал свои замечательные пейзажи, которые часто действовали на него угнетающе.

Мунк страдал боязнью пространства, он с трудом переходил улицу, не любил оглядываться по сторонам; это состояние, изображено им на картине «Крик»: рот юноши раскрыт, он руками обвил голову для того, чтобы заглушить крик. От картины веет всепоглощающим страхом, краски и линии пейзажа восстают против слабого и сверхчувствительного человека, ландшафт движется по направлению к нему, чтобы задушить его.

Спустя несколько лет после выписки, он купил большую усадьбу Эйкелю на окраине Осло с намерением разместить там «Фриз жизни», однако впоследствии он решил, что все картины, которые он написал в жизни, так или иначе имеют отношение к этому циклу. Архитектура дома была нелепой, она стала чем-то средним между электростанцией и белым гробом, мебели дома не было, не потому что Мунк был скуп, а так как убранство

комнат его не интересовало. В коридорах дома штабелями стояли картины Мунка, периодически он звонил своим друзьям и говорил о том, что та или иная картина пропала, а когда она обнаруживалась, подозревал, что ее вернули.

Иногда Мунк в буквальном смысле этого слова болролся со своими картинами, которые ему не нравились; он топтал их ногами, произносил проклятия в их адрес, устраивал им «лошадиное лечение», оставлял их на улице под дождем, надеясь, что картина станет лучше.

Нередко он относился к картинам как к одушевленным предметам, одну из картин он забросил на чердак, при этом опасался, что она может прыгнуть с лестничной площадки и пробить ему голову.

Мунк в течение жизни написал много портретов, однако он старался избегать изображения рук, практически не писал женскую грудь и уши, иногда он давал путанные и противоречивые объяснения этому.

Он почти не контактировал с современниками, одни ему не нравились и вызывали неприязнь, других он подозревал в том, что они что-то затевают против него, с третьими общение было невозможно, так как они были друзьями или знакомыми тех, кто не нравился ему или кого Мунк подозревал в заговоре против него.

Эдвард Мунк сам замечал в себе черты болезненного раздвоения личности и полагал, что чем сильнее он жаждал чего-то, тем сильнее он хотел противоположного.

Последние десятилетия жизни все меньше занимали проблемы любви и смерти. Основное, на чем он сосредоточивал свое внимание, были краски и свет. На картинах, написанных в этот период жизни, мы видим много солнца: снопы лучей желтых, красных, спускающихся на море, камни и землю.

Как мастер линий Мунк производит неизгладимое впечатление на зрителя, он один из тех живописцев, которые пролагают так много путей в живописи и создают поражающие духовным содержанием и красотой картины.

Последние годы жизни совпали с оккупацией немцами Норвегии. 76-летний Мунк воспринимал оккупацию как личную трагедию и показал себя истинным патриотом своей страны. Сторонники Квислинга, принявшие оккупацию Норвегии немцами, обратились через Кнута Гамсуна, который сотрудничал с ними, с просьбой пригласить Мунка в «Почетный совет искусства», от этого предложения он отказался. В день 80-летия Мунка, в 1944 г., сторонники Квислинга хотели устроить большую выставку произведений Мунка, однако он был категорически против, просил оставить его в покое, так как не хотел иметь ничего общего ни с немцами, ни со сторонниками Квислинга.

Одна из его последних работ — автопортрет, где старый и усталый он стоит в спальне около стенных часов. Кажется, что он поднялся с кровати для того, чтобы встретить смерть.

Похороны Мунка прошли при огромном стечении народа, в похоронной процессии было особенно много женщин. Урна с прахом Э. Мунка стоит в почетной роще церкви Спасения в Осло.

Эдвард Мунк, как и многие другие писатели, музыканты и художники, поражал своей целеустремленностью, трудолюбием, сверхценным отношением к своему творчеству, которое не исчезало даже в период развернутого психотического состояния. Вместе с этим аффективные расстройства в виде депрессий и мании не могли не отразиться на творчестве художника: картины, написанные в состоянии депрессии, отличаются блеклым или нарочито мрачным колоритом и содержанием, в то время как в гипомании тема картин была лишена грусти, а краски полотен стали светлей.

Проявлением болезни были также периодически появляющиеся концепции, касающиеся космоса, жизни и смерти, взаимоотношений между полами. Эти сверхценные идеи, граничащие с бредовыми расстройствами, отличались изменчивостью, некоторые из них имели возрастную окраску.

К сожалению, недостаточная информация о душевном недуге художника не позволяет с уверенностью квалифицировать то или иное расстройство, однако крайняя подозрительность и выраженные идеи отношения, а также вербальные иллюзии и галлюцинации заставляют предполагать развитие приступов с персекуторным характером бреда.

Однако не исключена возможность, что эти расстройства не были оформлены в виде приступов, а существовали на протяжении всей жизни больного.

Крайняя замкнутость, не всегда адекватное отношение к окружающим, признаки инфантилизма заставляют предполагать наличие специфических изменений личности, свойственных эндогенному заболеванию.

Тем не менее, стиль живописца, менявшийся в течение жизни, но не потерявший самобытности, зрелости, особого художественного видения мира, свидетельствует о таланте живописца, его особой приверженности к избранному им виду искусства.

Эдвард Мунк, которому жизнь доставляла мало радости, любил жизнь такой любовью, что в конце концов хотел слиться воедино со своими картинами, в них продолжить жизнь и существование. Эта мечта Эдварда Мунка сбылась.

Жан-Пьер Фальре*J.-P. Falret*

54

Абрамова Л.И., Михайлова Н.М.
Abramova L.I., Mikhaylova N.M.

*Знакомство с мыслями светлых умов
составляет превосходное умственное упражнение:
оно оплодотворяет ум и изощряет мысль.*

Иоганн Готфрид Гердер

В 2014 г. исполнилось 220 лет со дня рождения Жана-Пьера Фальре (26.04.1794–28.10.1870) — представителя блестящей плеяды врачей-ученых, оставивших свой след не только в истории французской психиатрии, но и всемирной психиатрической школы. Жан-Пьер родился 26 апреля 1794 г. на юге Франции, в Марселе. Медициной начал заниматься с 17 лет, сначала в университете Монпелье, затем продолжил образование в Париже, завершив его в 1819 г.; защитил диссертацию и получил звание доктора медицины.

Ж.-П. Фальре начал работать врачом-психиатром в клинике Этьена Эскироля в Буффоне, затем основал совместно с Феликсом-Огюстом Вуазеном частную психиатрическую клинику в пригороде Ванва. С 1831 по 1867 г. его профессиональная деятельность проходила в госпитале Сальпетриер города Парижа,

в начале врачом «отделения идиотов», с 1841 г. — врачом отделения для взрослых душевнобольных; с 1851 по 1867 г. был директором лечебницы Сальпетриер, работал там до 1884 г.

Интересы Фальре реализовывались в нескольких направлениях. С практической точки зрения он был последователем своих учителей Ф. Пинеля и Э. Эскироля; его открытия и гуманизм способствовали изменению положения душевнобольных и проложили путь современной психиатрии, он уделял внимание вопросам деонтологии в психиатрии, реабилитации психически больных. Ж.-П. Фальре был увлеченным защитником институционализации, полагая, что «изоляция» психически больных от их нормальных кругов в ориентированных на лечение психиатрических больницах поможет их восстановлению. При этом в противовес практике подавления и поражения больных в правах он развивал концепцию гуманного и уважительного отношения к пациентам, открытости психиатрии для общества. Будучи одним из пионеров гуманистических реформ в психиатрии, он был убежден, что «душевнобольные могут поправляться и нужно сохранять их место в обществе, а труд, деятельность способствуют этому».

После посещения в 1835 г. приютов в Англии и Шотландии Фальре принял активное участие в создании первого проекта законодательства о душевнобольных, известного как «Закон от 30 июня 1838 г.». В нем были изложены положения, защищающие права и интересы душевнобольных, рассматривающие восстановление гражданских прав душевнобольных, получение ими права быть полноценными гражданами. Примечательно, что после выхода этого первого в мире закона, охраняющего права и интересы душевнобольных, согласно которому ни один больной не может быть лишен свободы без медицинского освидетельствования, инспекция заведений для душевнобольных была отменена.

Осознавая уязвимость пациентов, риск рецидивов, он основал в 1841 г. общественный патронаж душевнобольных, выписанных с улучшением из госпиталя Сальпетриер. 10 марта 1843 г. общество могло ознакомиться с «открытым приютом». Речь шла о специальном патронаже, собирающем в особом заведении особенно нуждающихся и живущих в нищете душевнобольных. В этом месте им предоставлялось убежище, забота, обеспечивались занятость и права на соблюдение религиозных

обрядов. Административный комитет в 1845 г. отмечал: «Благодаря прогрессу в лечении и инициативе некоторых высокопоставленных лиц достигается восстановление достоинства личности душевнобольных, их больше не смешивают с преступниками и не путают с ними, они перестают быть объектом нападений и унижений в городе. Теперь эти несчастные получают усиленную заботу, их интересы защищает закон 1838 г., но кем они становятся при выходе из больницы и каково отношение общества к ним?» Первый приют был создан только для женщин, он существует и поныне. С 1848 г. был расширен прием в приют выздоравливающих и их детей. Это патронажное общество стало впоследствии организацией под названием «Творение Фальре».

Научную деятельность Ж.-П. Фальре осуществлял совместно с другими учениками Эскироля, среди них Э. Паризи, Паршапп, Жорже, Л.Л. Ростан, Г. Вуазен, Ж.Г.Ф. Бойярже, Ж.Л. Кальмейль, О.Б. Морель, все они составляют гордость французской и мировой психиатрии.

В своих теоретических взглядах он стоял на позициях психофизического дуализма, придерживаясь дуалистических взглядов на отделение души от тела. Он предполагал, что когда душа и болезненное состояние взаимодействуют, возникает феномен, названный им «новый органон». Соответственно это проявление психического заболевания не обходится только при одном соматическом лечении, но в основном посредством нравственных методов воздействия на психику.

Ж.-П. Фальре сформулировал и ввел в психиатрическую науку метод клинического наблюдения, отмечая, что этот метод ставит и решает свои задачи. Наиболее известны его клинические работы и понятие «клинической картины», используемое всеми и сегодня. Он утверждал: «Что особенно необходимо изучать у душевнобольных — это ход и развитие болезни; обыкновенно больного обследуют и более или менее тщательно изучают один или два раза, незадолго до поступления его в больницу, а между тем наблюдение должно вестись годами. Тогда мы откроем все фазы, в какие вступает болезнь. Зная ход и характер развития различных заболеваний, мы будем иметь возможность построить новую естественную классификацию психозов». Этот принцип он с высокой продуктивностью использовал в дальнейшем при изучении психических нарушений. Следование именно этому принципу позволило врачу сделать ряд научных открытий.

Научные достижения Ж.-П. Фальре в области психической патологии охватывали несколько нозологических образований. Большим шагом вперед явилась его работа, посвященная паралическому слабоумию. В сопоставлении с «прогрессивным параличом» (А.Л.Д. Бейль) он вслед за Паршаппом считал более правильным название этого страдания «паралическое слабоумие», чтобы «сохранить болезнь в рамках психических расстройств», между тем как под наименованием «прогрессивный паралич» она по недоразумению всецело помещалась в отдел чистой невропатологии. Нижеследующие патологические факты он считал особенно характерными:

1) явления паралича, представляющие своеобразный характер; 2) определенные анатомические изменения в коре головного мозга; 3) типическое течение и исход; 4) характерные формы бреда. Он писал: «Паралич и бред — это два симптома, совершенно одинаковых по своему значению и в равной мере характерных для этого своеобразного процесса» — и отмечал, что большею частью оба ряда симптомов развиваются параллельно, но иногда какой-нибудь из них несколько запаздывает; однако «это не имеет существенного значения». Для психопатологической картины паралического слабоумия Ж.-П. Фальре считал особенно характерными следующие симптомы: «бредовые идеи паралитиков, каково бы ни было их содержание, — множественны, подвижны (переменчивы), не мотивированы, противоречат одна другой. Каждая из этих особенностей, взятая в отдельности, не позволяет нам, разумеется, поставить диагноз; но все эти черты, вместе взятые и столь резко выраженные, как при прогрессивном параличе, нигде больше не встречаются в таком сочетании и с такой силой». Говоря о содержании бредовых идей, Фальре одним из первых обратил внимание на невероятную абсурдность меланхолических и ипохондрических форм паралического бреда, отмечая, что «такие заявления как то, что человек уже несколько раз умер и воскрес, что у него свинцовая голова, что нет ни рта, ни желудка и т.д., можно услышать только при паралическом слабоумии». Так постепенно был установлен тот крайний полиморфизм психопатологических картин, который столь характерен для прогрессивного паралича, — полиморфизм, который так долго маскировал собою нозологическое единство болезненного процесса.

Ж.-П. Фальре особенно знаменит в психиатрии описанием заболевания, которое назвал «циркулярным помешательством». В 1851 г. он опубликовал статью с описанием состояния, при котором больной переносил циклы маниакального возбуждения и циклы депрессии. Это описание рассматривается как самый ранний документированный диагноз того, что сегодня известно как биполярное аффективное расстройство. В 1852 г. Фальре обратил внимание на то, что чередование маниакальных и меланхолических состояний, возникающих у одного и того же больного, со светлыми промежутками между ними, которые прежде рассматривались как различные заболевания, являются двумя фазами в циклическом развитии одной и той же болезни. Фальре вначале обозначил понятие периодичности как общее свойство различных психических синдромов. Периодичность положила начало множеству работ, таких как циклотимическая конституция Дюпре, зарубежные исследования циклотимии Кальбаумом, Геккером, во Франции Дени, Пьером Каном, Жильбером Балле и др. В любом случае было создано новое представление о заболевании в виде периодического психоза с чередованием мании и меланхолии.

Впервые в 1854 г. Ж.-П. Фальре под названием «циркулярный психоз» (*folie circulaire*) и Ж.Г.Ф. Байярже под названием «помешательство в двух формах» почти одновременно представили его научной общественности

как самостоятельное заболевание. В психиатрической практике в дальнейшем наиболее прижилось обозначение болезни, данное Фальре, и лишь спустя почти полвека своим окончательным выделением в отдельную нозологическую единицу оно обязано Э. Крепелину (1896). Крепелин ввел для него наименование «маниакально-депрессивный психоз» (МДП), которое длительное время было общепринятым. Со вступлением в действие в 1993 г. классификатора МКБ-10 это название принято считать не вполне корректным, поскольку данное заболевание отнюдь не всегда сопровождается психотическими нарушениями и не всегда при нем наблюдаются оба типа фаз (и мании, и депрессии). Кроме того, термин «маниакально-депрессивный психоз» является в определенной степени стигматизирующим по отношению к больным. В настоящее время для данного заболевания принято в США и рекомендовано ВОЗ более корректное в научном и гуманистическом аспекте наименование «биполярное аффективное расстройство».

Ж.-П. Фальре рассматривал психическое расстройство как «форму заболевания, наиболее изменяющую человеческую сущность вследствие искажения разума». В 1864 г. он сделал систематическое и полное описание бреда преследования в виде отдельной болезни — бреда преследования со слуховыми галлюцинациями. Его еще часто обозначают под названием «бред Ласега-Фальре». Известен синдром Ласега-Фальре-Гризингера — персекуторный бред (Lasegue E.Ch., 1852; Falret J.P., 1854; Griesinger W., 1872). Это группа бредовых синдромов, для которых характерна убежденность больного в том, что он подвергается воздействию извне. Чаще всего это бред преследования, воздействия, иногда — ипохондрический, эротический. Авторы отмечали, что больные с персекуторным бредом представляют известную опасность для окружающих, так как в ряде случаев из «преследуемых» превращаются в преследователей. При этом, если Ласег описал хронический бредовой симптомокомплекс, а именно хронический бред преследования, вне нозологических образований, обратил внимание на его пространственность, то Фальре описал клинические симптомы бреда, используя динамический метод, предложил первую систематику поэтапного развития бреда, выделил три периода в его развитии (что является общей характеристикой для всех разновидностей бреда): 1) период инкубации; 2) период интерпретации сенсорных расстройств, их систематизации (по сути самый важный); 3) период стереотипии. В последнем периоде, по мнению Фальре, структура бреда уже не подлежит изменениям.

Совместно с психиатром Э.-Ш. Ласегом Ж.-П. Фальре диагностировал частое психическое расстройство, иногда относимое к синдрому Ласега-Фальре (помешательство на двоих). Синдром характеризуется одновремен-

ным появлением психотических симптомов у членов семьи, живущих вместе, симптомы сохраняются и при разделении этих лиц. Этот синдром может также включать ситуацию, когда заболевший член семьи переносит психотические симптомы на здоровых членов семьи. Два врача опубликовали свои данные под названием «индуцированное помешательство».

Исследования Фальре позволили ответить на существующий в научной среде вопрос, наблюдается ли эпилепсия без припадков. В 1861 г. он описал скрытую эпилепсию, протекающую без судорожных припадков и проявляющуюся главным образом психическими расстройствами. Назвав это заболевание «скрытой, или маскированной, эпилепсией» (*epilepsie larvee*), он представил душевные расстройства, наблюдаемые у эпилептиков, характеризующиеся неустойчивостью и перемежаемостью преимущественно в сфере аффектов и влечений, и особые психопатологические черты — раздражительность, склонность к тоскливым приступам и т.д. Позже этим направлением в науке занимались английские и американские исследователи.

Ж.-П. Фальре оставил значительное научное наследие. Наиболее известные его труды: «Recherches statistiques sur les aliénés, les suicides et les morts subites (Memoir presented to the Académie des sciences in 1828/1829; a prize-winning paper that earned him the membership of the Académie de Médecine)»; «De l'aliénation mentale» (1838); «Du délire» (1839); «De la folie circulaire ou forme de maladie mentale caractérisée par alternative régulière de la manie et de la mélancholie» (1851); «Mémoire sur la folie circulaire, forme de la maladie mentale caractérisée par la reproduction successive et régulière de l'état maniaque, de l'état mélancolique, et d'un intervalle lucide plus ou moins prolongé» (1854); «De la non-existence de la monomanie» (1854); «Du traitement général des aliénés» (1854); «De l'état mental des épileptiques» (1861).

Фальре был не только администратором, исследователем, но и хорошим педагогом. Среди его учеников Клод Бернар, Поль Гаше (врач, одновременно художник-любитель, известный по портрету, сделанному Винсентом Ван Гогом). Его вклад в историю психиатрии был высоко отмечен. В 1865 г. он стал почетным членом Парижского немецкого медицинского общества. В настоящее время Госпитальный центр Ж.-П. Фальре является системой психиатрических служб департамента Лот.

Несомненно, жизнь Жан-Пьер Фальре — идеальный образец служения своей музе — психиатрии. Ю. Каннабих писал: «... в лице Жана Фальре гигантскими шагами продвигалась вперед французская психиатрия». Его открытия и гуманизм способствовали изменению положения душевнобольных и проложили путь современной психиатрии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Каннабих Ю. История психиатрии. — М.: ЦТР МГП ВОС, 1994. — С. 202–204.
2. Оситов В.П. Курс общего учения о душевных болезнях. — Берлин: Гос. изд. РСФСР, 1923. — С. 257–260, 268.
3. Шойфет М.С. Сто великих врачей. — М.: Вече, 2005.
4. Крафт-Эбинг Р. Учебник психиатрии. — СПб., 1897 — 270 с.
5. Baruk H. La psychiatrie française de Pinel a nos jours. — Press universitaires de France, Paris, 1967. — 154 p.

Обучение статистическому анализу данных медицинских исследований

Teaching of statistical analysis of medical studies data

Симонов А.Н.,
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва
Simonov A.N.
Mental Health Research Center of RAMS



9–11 июня 2014 г. в Москве на базе НЦПЗ РАМН прошел 24-часовой курс обучения «Статистический анализ медицинских данных», организованный совместно межрегиональной общественной организацией «Общество специалистов доказательной медицины» (ОСДМ) и лабораторией доказательной медицины и биостатистики НЦПЗ РАМН. Участвовали 18 курсантов из шести городов РФ — Якутска, Томска, Омска, Волгограда, Краснодара, Москвы. Среди участников были врачи, аспиранты, научные сотрудники, преподаватели вузов.

Проводила занятия профессор РНИМУ им. Н.И. Пирогова О.Ю. Реброва. Курс включал лекции и практические занятия по следующим разделам.

1. Подготовка данных к анализу.
2. Основные методы статистического анализа, применяемые в клинических и эпидемиологических исследованиях.
3. Современные международные правила представления результатов статистического анализа в публикациях.
4. Планирование исследований.
5. Метаанализ.

В одновременно вышедшей публикации [1] приводится краткий обзор состояния дел в сфере качества статистического анализа данных в медицинских исследованиях и представления результатов этого анализа в отечественных и зарубежных биомедицинских журналах.

Прочтение этой публикации наводит на грустные мысли: констатируется почти полное отсутствие статисти-

ческого рецензирования в отечественных научных медицинских журналах. И это несмотря на то, что еще в 1964 г. журналом JAMA была внедрена процедура статистического рецензирования рукописей отделом биостатистики Американской медицинской ассоциации (American Medical Association), осуществляемая после основного (проблемного) рецензирования. И даже спустя более 30 лет, а именно по данным 1998 г., проблема по-прежнему оставалась острой: из 114 изученных международных журналов только в одной трети из них осуществлялось сплошное статистическое рецензирование (в журналах с тиражом более 25 тыс. экз. — в 52%), а в трети — лишь по решению редактора [2].

По данным О.Ю. Ребровой и соавт., ошибки проведения статистического анализа и представления его результатов содержатся почти во всех публикациях в российских научных медицинских журналах. Даже в публикациях о проведенных рандомизированных клинических испытаниях (РКИ) почти все представленные выводы являются необоснованными. Так, в 2013 г. О.Ю. Реброва с коллегами проанализировали 27 российских РКИ (публикации 2004–2012 гг.), и в 26 из них описание статистических аспектов исследований было признано неприемлемым, а выводы необоснованными [1].

А теперь задумаемся: результаты статистического анализа данных являются основанием для клинических выводов РКИ, а ошибки в анализе неизбежно приводят к ошибочным выводам, что в итоге отражается на наших пациентах.

ЛИТЕРАТУРА

1. Реброва О.Ю. И вновь о качестве статистических аспектов медицинских публикаций: состояние проблемы, рекомендации, рецензирование // Медицинские технологии. Оценка и выбор. — 2014. — № 1. — С. 8–10.
2. Goodman S.N., Altman D.G., George S.L. Statistical reviewing policies of medical journals // J. Gen. Intern. Med. — 1998. — Vol. 13. — № 11. — P. 753–756. doi: 10.1046/j.1525-1497.1998.00227.x <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1497035>.

УДК 616.89

Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии)

Advances in bipolar affective disorder: focus on mixed states, prognosis and management (according to the proceedings of the 26st ECNP Congress)

Павличенко А.В.

Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова, Москва

Pavlichenko A.V.

Pirogov Russian National Research Medical University



58

Информация

Данный обзор подготовлен по материалам конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (октябрь 2013 года, Барселона, Испания) участниками образовательной программы ВПА «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании “Сервье” специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy-“EEE WPA-Servier Academy”)»

Настоящая публикация представляет собой обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (5–9 октября 2013 г., Барселона, Испания), посвященных некоторым актуальным проблемам биполярного аффективного расстройства (БАР): 1) концепции смешанных состояний; 2) коморбидности и исходам БАР.

Ключевые слова: биполярное аффективное расстройство; смешанные состояния; коморбидность; конгресс ECNP, 2013.

This publication provides an overview of plenary symposia and poster sessions of the 26th European College of Neuropsychopharmacology (October 5–9 2013, Barcelona, Spain) concerning some important issues bipolar affective disorder and includes (1) the multidimensional perspective of bipolar mixed states; (2) outcomes and comorbidity.

Keywords: bipolar affective disorder; mixed states; comorbidity; 2013 ECNP Congress.

Актуальность вопросов диагностики и лечения биполярного аффективного расстройства (БАР) на современном этапе знаний определяется в первую очередь некоторым смещением акцентов исследователей в изучении БАР в связи с введением DSM-V, неудовлетворительными результатами лечения БАР и ростом коморбидных расстройств, которые утяжеляют прогноз и бремя заболевания в целом. Настоящая публикация представляет собой расширенный обзор и анализ основных докладов ведущих экспертов в области БАР и некоторых постерных сообщений, представленных на 26-м конгрессе ECNP в Барселоне и посвященных важным аспектам проблемы БАР: 1) концепции смешанных состояний (Andrea Fagiolini, Allan Young, Michael Berk); 2) коморбидности и исходам (Roger McIntyre, Eduard Vieta, Guy Goodwin).

СМЕШАННЫЕ БИПОЛЯРНЫЕ СОСТОЯНИЯ: ЭВОЛЮЦИЯ КОНЦЕПЦИИ И СОВРЕМЕННОЕ СОСТОЯНИЕ ПРОБЛЕМЫ

Хотя БАР традиционно рассматривалось как состояние с четкими эпизодами мании, депрессии и эутимии, в настоящее время накапливается все больше данных о том, что это заболевание ассоциируется с хроническим течением и большинство эпизодов осложняется симптомами противоположного знака — даже в тех случаях, когда порог для диагностики смешанного биполярного состояния не достигается. Более того, для многих пациентов с БАР существование субсиндромальных симптомов противоположного полюса является скорее правилом, чем исключением.

Смешанные состояния как неотъемлемая часть маниакально-депрессивного психоза были выделены еще Е. Краепелин (Kraepelin, 1899), который описал шесть типов смешанных состояний, включая «депрессивную, или тревожную, манию», а самих пациентов характеризовал как «неистово тревожных», обладающих «высоким уровнем раздражительности и агитации».

В DSM-III, так же как и в последующей версии американской классификации психических расстройств, был представлен категориальный подход к диагностике смешанного состояния. В психическом состоянии пациента должны одновременно присутствовать не менее трех критериев мании и не менее пяти критериев депрессии, а само состояние должно продолжаться не менее недели и приводить к выраженному снижению социального функционирования (DSM-IV, 1994). Подобная концептуализация смешанных состояний неоднократно подвергалась критике разными исследователями. Помимо этого, предлагались альтернативные подходы к диагностике данных состояний (Berner, 1983; Cassidy, 2000; Perugi, 1997). В частности, вскоре после выхода DSM-III появились Венские критерии смешанных состояний, где последние описывались в рамках «эндогенморфного циклотимического осевого синдрома» (Berner, 1983). Позже были разработаны так называемые Pisa-San Diego-критерии, где смешанные состояния характеризовались «устойчивой нестабильностью различных аффективных симптомов разной полярности, которые часто сменяют друг друга без четкой закономерности», а для их диагностики было необходимо наличие не менее двух из пяти симптомов эмоциональной нестабильности. В проведенном позже

исследовании, использующем данные критерии (Perugi et al., 1997), оказалось, что только 54% пациентов из первоначальной выборки соответствовали критериям DSM-IV для смешанных состояний («дисфорическая смешанная мания»). В остальных случаях расстройства относились к «смешанным ажитированным психотическим депрессивным состояниям» с раздражительностью и скачкой идей (17,5%) или «непродуктивным заторможенным маниям» с нерешительностью и усталостью (26%). Таким образом, при классическом (европейском) подходе смешанные состояния понимаются не просто как одновременное сосуществование противоположных аффективных симптомов, а как «экспансивно-раздражительная фаза» заболевания, внедряющаяся в депрессивный темперамент, или как меланхолические черты в гипертимном темпераменте. Согласно так называемым Duke-критериям (Cassidy et al., 2000), для диагностики смешанного биполярного эпизода необходимо наличие не менее двух из шести «дисфорических» симптомов (депрессивное настроение, ангедония, чувство вины, суицидальные мысли, усталость, тревога). В большом проспективном многонациональном исследовании (The Bridge Study), включающем 5635 пациентов с депрессивными состояниями, удалось выявить признаки «биполярности» в структуре многих депрессивных эпизодов (табл. 1) (Angst et al., 2012). Доля депрессивных симптомов в структуре маниакальных эпизодов в работах последних лет колеблется от 31 (McElroy, 2008) до 37% (Akiskal, 1998).

По-видимому, в настоящее время назрела насущная потребность в пересмотре критериев БАР в целом и смешанных состояний в частности, так как критерии DSM-IV и МКБ-10 во многом не отражают клиническую реальность. Данная задача во многом была реализована в DSM-V.

Основные изменения главы «Биполярные и родственные им состояния» в DSM-V по сравнению с DSM-IV представлены в двух таблицах (табл. 2 и 3). Одним из признаков успеха предложенного в DSM-V подхода может быть тот факт, что согласованность заключений различных исследователей в отношении диагноза «биполярное расстройство I типа» (данные полевых исследований) является одной из самых высоких среди всех психиатрических расстройств (Карра = 0,56) и превышает аналогичный показатель для шизофрении (Карра = 0,46), биполярного расстройства II типа (Карра = 0,40) и депрессии (Карра = 0,28) (Freedman et al., 2013).

Как уже отмечалось, в DSM-V вместо рубрики смешанный эпизод в критерии депрессивных и маниакальных эпизодов введен спецификатор «со смешанными чертами», который рекомендуется использовать при наличии не менее трех симптомов противоположного полюса (табл. 4). В то же время ряд важных симптомов, которые могут встречаться как при депрессиях, так и при маниях, не были включены в критерии смешанных биполярных состояний (тревога, ажитация, раздражительность, инсомния). В ряде работ было показано,

Таблица 1

Признаки «биполярности» у пациентов с большой депрессией: the BRIDGE study (Angst, 2011)

1. Гипомания/мания среди родственников первой степени родства
2. Два и более аффективных эпизода в прошлом на высоте текущего депрессивного эпизода
3. Возраст манифестации психиатрических симптомов менее 30 лет
4. Текущий депрессивный эпизод продолжается менее 1 мес.
5. Развитие маниакальных/гипоманиакальных эпизодов или лабильность настроения вследствие приема антидепрессантов
6. Текущее смешанное состояние
7. Психотические симптомы в структуре текущего депрессивного эпизода
8. Сопутствующие маниакальные симптомы во время депрессии: раздражительность, ускорение мыслей, речевой напор
9. Пограничное расстройство личности
10. Злоупотребление ПАВ

Таблица 2

Основные изменения в главе «Биполярные и родственные им расстройства» в DSM-V по сравнению с DSM-IV

1. Отдельная глава для биполярных и родственных им расстройств
2. Повышение активности/энергии добавлено к повышению настроения в качестве основного симптома (критерий А)
3. Спецификатор «со смешанными чертами» добавлен в критерии маниакального, гипоманиакального и депрессивного эпизода
4. Маниакальный эпизод со смешанными чертами заменяет «Смешанный эпизод»
5. Смена аффекта на фоне антидепрессивной терапии: полноценный маниакальный/гипоманиакальный эпизод возникает на фоне приема антидепрессантов и сохраняется после их отмены, что достаточно для диагностики маниакального/гипоманиакального эпизода
6. Спецификатор с «тревожным дистрессом» добавлен в критерии маниакального, гипоманиакального и депрессивного эпизода
7. Спецификатор «Уровень опасности совершения суицида» введен
8. Рубрика «Другие специфические биполярные и родственные расстройства» добавлена и вместе с рубрикой «Неспецифические биполярные и родственные расстройства» заменяет рубрику «Биполярные расстройства БДУ»

что высокие показатели тревоги при маниакальных состояниях ассоциируются с депрессиями, а тревога является основным симптомом смешанных маниакальных эпизодов (Swann et al., 1993; Akiskal et al., 1998). И хотя тревога входила в перечень смешанных биполярных симптомов в первой версии DSM-V, в окончательной редакции она представлена не была. То же самое можно сказать в отношении таких распространенных симптомов, как возбуждение и раздражительность, которые не были включены в DSM-V из-за их низкой специфичности. Возбуждение (ажитация) при маниакальных состояниях проявляется в виде целенаправленной активности, связанной с раздражительностью и нетерпением, а при депрессивных состояниях — в виде тягостного внутреннего напряжения, приводящего к повышенной нецеленаправленной двигательной активности (Cassidy et al., 2000). Раздражительность также является важным признаком смешанных маниакальных состояний. Так, в большом мультицентровом исследовании, включающем более 700 пациентов с БАР,

Таблица 3

Концепции чистых и смешанных аффективных состояний в DSM-IV-TR и DSM-V

DSM-IV-TR, эпизоды	Маниакальный	Смешанный	Депрессивный	
Основные симптомы	Повышенное настроение	Повышенное настроение + + депрессивное настроение или утрата интересов	Депрессивное настроение или утрата интересов	
Маниакальные	3 и больше	3 и больше	< 3	
Депрессивные	< 5	5 и больше	5 и больше	
DSM-V	Маниакальный	Маниакальный со смешанными чертами	Депрессивный со смешанными чертами	Депрессивный
Основные симптомы	Повышенное настроение + + энергия		Депрессивное настроение/или утрата интересов	Депрессивное настроение/или утрата интересов
Маниакальные	3 и больше	3 и больше	3 и больше	< 3
Депрессивные	< 5	3 и больше	5 и больше	5 и больше

Таблица 4

Новые спецификаторы для диагностики смешанных состояний в DSM-V

Большая депрессия с гипоманиакальными чертами	Мания (гипомания) с депрессивными чертами
<p>Доминирует депрессия, соблюдены критерии депрессивного эпизода и имеется не менее трех критериев гипомании:</p> <ul style="list-style-type: none"> • повышенное настроение; • снижение потребности во сне; • целенаправленная активность; • повышенная энергия; • заметная гиперактивность; • чувство грандиозности; • ускоренная речь; • скачка идей 	<p>Доминирует мания (гипомания), соблюдены критерии маниакального (гипоманиакального эпизода), и имеется не менее трех критериев депрессии:</p> <ul style="list-style-type: none"> • дисфория или депрессивное настроение; • снижение интересов или удовольствия; • психомоторная заторможенность; • усталость или утрата энергии; • чувство никчемности или вины; • постоянные мысли о смерти

изучалась симптоматика «маниакальных состояний с депрессивными чертами» (1-я группа) и «маний без депрессивных черт» (2-я группа) на основании онлайн-отчетов самих пациентов (Cassidy et al., 2001). Было показано, что изолированное ощущение волнения (беспокойства) встречалось у 17 и 9% лиц, а ощущение взбудораженности (раздражительности) в 8 и 37% случаев соответственно. Одновременно эти симптомы (волнение и раздражительность) наблюдались у 74% больных 1-й группы и 24% больных 2-й группы. Также были получены значительные различия между группами в отношении «классических» депрессивных симптомов: депрессивное настроение (96 и 47% соответственно), утрата интересов (68 и 6% соответственно), снижение чувства удовольствия (63 и 18% соответственно), низкая самооценка (73 и 15% соответственно).

Классическая мания в клинической практике не является доминирующим вариантом маниакальных синдромов, а смешанные состояния плохо распознаются практическими врачами. Наиболее важными симптомами, указывающими на манию с депрессивными чертами, являются депрессивное настроение и суицидальные мысли (Akiskal, 1998). При чистой мании соотношение между женщинами и мужчинами существенно не отличается (58 и 42% соответственно), в то время как при смешанной мании значительно преобладают женщины (91 и 9% соответственно). Двухлетнее проспективное изучение пациентов, впервые в жизни госпитализированных по поводу БАР, показало, что наличие

противоположных аффективных симптомов в структуре манифестных приступов коррелирует с преобладанием в дальнейшем депрессивных состояний (в том числе дистимии), а также с более высокими показателями заболеваемости по сравнению с манифестными маниакальными эпизодами (пребывание в болезненном состоянии за 2 года наблюдений — 30 недель и 3 недели соответственно) (Baldessarini et al., 2010; Tohen et al., 2003). Мания с депрессивными чертами связана с более низким по сравнению с чистыми маниями качеством жизни больных БАР, в частности с такими ее показателями, как неудовлетворенность жизнью в целом (63 и 40% соответственно) и трудоустройством (89 и 81% соответственно) (Azorin, 2009), а также с более выраженным суицидальным риском (58 и 2% соответственно). Были выделены важные дифференциально-диагностические признаки смешанных биполярных маний (в сравнении с чистыми маниакальными состояниями):

- а) манифестный маниакальный эпизод чаще бывает смешанным и длится дольше чистых маний;
- б) преобладание в преморбиде депрессивного, а не гипертимного темперамента;
- в) частое возникновение в структуре приступов неконгруэнтных аффекту психотических симптомов;
- г) повышенный суицидальный риск;
- д) преобладание частичных, а не полных ремиссий между приступами (Perugi, 1997).

Кроме того, предпринимались попытки описать обобщенный клинический профиль лиц со смешанными биполярными эпизодами. Были выделены следующие признаки: преимущественно женский пол; тенденция к формированию алкогольной зависимости; высокая вероятность сопутствующих психических заболеваний; преобладание в анамнезе и среди родственников больных смешанных и депрессивных, но не маниакальных, приступов; высокий суицидальный риск (Dell'Osso et al., 1993; Dilsaver et al., 1993). Анализ публикаций, посвященный динамическим аспектам смешанных биполярных состояний, позволил выделить некоторые их тенденции (по сравнению с чистыми аффективными синдромами):

- 1) приступы смешанной структуры встречаются чаще, однако затяжные смешанные состояния — реже (Perugi et al., 1997);
- 2) наличие смешанных эпизодов ассоциировано с тенденцией болезни к хроническому течению и худшему прогнозу (Valenti et al., 2011);
- 3) пациенты со смешанными состояниями хуже отвечают на фармакотерапию, в том числе на препараты лития (Gonsales-Pinto et al., 2011; Swann, 2013). С другой стороны, они чаще принимают антидепрессанты, особенно из группы СИОЗСиН (Valenti et al., 2011);
- 4) у лиц с эпизодами смешанной структуры время достижения ремиссии, как правило, дольше, а длительность ремиссии короче (Perugi et al., 1997; Tohen et al., 1990).

Сравнение клинических показателей двух групп пациентов с БАР (наличие или отсутствие симптомов другого полюса в клинике аффективных синдромов) показало, что их присутствие статически чаще ассоциируется с такими характеристиками, как более ранняя манифестация расстройства, травмы головы и суицидальные попытки в анамнезе (Swann et al., 2013). В других работах было показано, что смешанные состояния чаще встречаются у лиц, имеющими наследственную отягощенность по БАР, перенесших тяжелые и неоднократные психические травмы и злоупотребляющих различными психоактивными веществами (каннабиоиды, психостимуляторы, алкоголь, седативные средства). Оказалось, что развитие смешанных эпизодов чаще встречается у лиц с некоторыми неврологическими проблемами (эпилепсия, мигрень, черепно-мозговая травма, неспецифические изменения на ЭЭГ), а также бесконтрольно принимающих разные психотропные средства (антидепрессанты, бензодиазепины) (McElroy, 2008). В ходе детального изучения возраста дебюта болезни было обнаружено, что лица со смешанными биполярными состояниями раньше заболевают БАР (по сравнению с чистыми синдромами) — 25,9 и 30 лет соответственно (Valenti et al., 2011). Кроме того, депрессивные эпизоды с субсиндромальными маниакальными симптомами имеют тенденцию к более раннему началу по сравнению с простыми депрессиями (15 и 18 лет соответственно) (Goldberg et al., 2009).

КЛИНИЧЕСКИЕ И ПРОГНОСТИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИПОЛЯРНОГО АФФЕКТИВНОГО РАССТРОЙСТВА

Коморбидность. Биполярное аффективное расстройство — гетерогенное психическое заболевание, коморбидность при котором является скорее правилом, чем исключением. Наиболее частые коморбидные соматические болезни при БАР — мигрень, различные болевые синдромы, диабет, ожирение и сердечно-сосудистые заболевания, а среди психических расстройств преобладают расстройства личности, СДВГ, импульсивные расстройства, тревожные расстройства, пищевые расстройства и аддитивные состояния (McIntyre et al., 2004).

Наличие коморбидных соматических расстройств при БАР ассоциируется с тенденцией болезни к хроническому течению, худшим прогнозом и большим бременем болезни в целом. В исследовании STEP-BD, включающем 4107 пациентов с БАР, было показано, что распространенность любых коморбидных состояний составляет 58,8%. Кроме того, в нем были выделены независимые переменные, существование которых связано с высокой коморбидностью. К ним, в частности, относят злоупотребление поверхностно-активными веществами, курение, более 10 аффективных эпизодов в анамнезе, начало в детском возрасте и сопутствующее тревожное расстройство. Эти данные позволяют сделать вывод, что коморбидные соматические состояния являются неотъемлемой характеристикой БАР (Magalhaes et al., 2012). БАР ассоциируется с более частым развитием метаболического синдрома (30–66%), чем он наблюдается в общей популяции (23,7%) (McIntyre et al., 2010). Кроме того, недавно было показано, что риск развития БАР увеличивается в 2,6 раза у тех больных сахарным диабетом 2 типа, которые не принимают или принимают нерегулярно оральные антидиабетические препараты (Wahlqvist et al., 2012). В то же время прием метформина (сиофора, глюкофажа) снижает относительный риск (*hazard ratio*) развития БАР до 0,92, а синтетических гипогликемических средств класса *sulfonylurea* (глипизид, глибенез) — до 1,08. Совместное же применение обоих препаратов снижает риск развития БАР более чем в два раза (0,4)!

Анализ причин смерти при медицинских заболеваниях за десятилетие (1999–2009) показал, что уровень смертности при БАР, включая суициды, вырос за этот период на 69,2%, что было значительно выше, чем аналогичный показатель для рекуррентных депрессивных расстройств и заболеваний аффективного спектра в целом (Polednak, 2013). В другой работе было показано, что уровень смертности при БАР I типа (331 на 100 000) был в 3 раза выше, чем в популяции в целом, и он не зависел от того, принимали ли пациенты психотропные средства (кроме ТЦА) или нет (Khan et al., 2013). Смертность от кардиологических заболеваний у пациентов с БАР (обоих типов) почти в два раза выше, чем в популяции (Weiner et al., 2011). В более раннем исследовании, которое продолжалось более 50 лет, сравнивались исходы и показатель смертности лиц

с БАР, получающих лечение (1-я группа) во время обострений болезни (длительность терапии до полугода) и не получающих психотропных средств (2-я группа) (Angst, 1998). Были получены достоверные различия между группами по уровню смертности (73 и 52% соответственно), по количеству завершенных суицидов (13 и 5%), а также по числу выздоровевших пациентов, которое определялось как отсутствие обострений в течение 5 лет (20 и 13%, различия недостоверны). Изученные группы не отличались между собой по такому показателю, как тенденция болезни к хроническому течению (15 и 16%), и средним показателям шкалы общей оценки GAS (60% в обеих группах).

Структура аффективных приступов. В DSM-IV, также как и в МКБ-10, установлен достаточно высокий порог для диагностики БАР. В результате субсиндромальные аффективные состояния, с которыми постоянно сталкиваются в своей работе различные специалисты сферы психического здоровья, не получили должного освещения в специальной литературе. Также в настоящее время становится все более и более очевидным, что подпороговые (субклинические) аффективные состояния являются одним из частых вариантов БАР. Так, в ходе натуралистического проспективного изучения на протяжении 18 месяцев около 300 больных с БАР были получены следующие данные относительно частоты встречаемости различных аффективных эпизодов (De Dios et al., 2010): субсиндромальные депрессивные симптомы (35%), депрессивные эпизоды (24%), гипоманиакальные эпизоды (16%), субсиндромальные гипоманиакальные симптомы (9%), маниакальные эпизоды (4%), смешанные эпизоды (7%), субсиндромальные смешанные симптомы (5%). С другой стороны, подпороговые аффективные симптомы, главным образом, депрессивные, которые наблюдаются почти у половины лиц с БАР после разрешения аффективного приступа, ассоциируются с функциональным снижением в нескольких сферах (работа, домашние обязанности, семейная жизнь, отношение с друзьями). Было показано, что общий уровень снижения функционирования при БАР без депрессивных симптомов (0–12 баллов, согласно опроснику депрессивных симптомов IDS-C) колеблется в пределах 20–40%; при БАР с субсиндромальными симптомами (13–27 баллов по IDS-C) оно достигает 60–80%, а при депрессивном эпизоде (28–62 по IDS-C) превышает 80%. Кроме того, у пациентов с субсиндромальными симптомами значительно чаще, чем у лиц без депрессивных симптомов, отмечаются нарушения в таких сферах функционирования, как работа и семейная жизнь (Altshuler et al., 2006).

Одним из альтернативных способов изучения психических расстройств в целом и БАР в частности является привлечение современных технологий: еженедельное отправление пациентам коротких СМС-сообщений или электронных писем с просьбой самостоятельно оценить состояние и отметить имеющиеся симптомы. Результаты, полученные в ходе подобного проспективного исследования больных с БАР, которое продолжалось 36 недель, в целом не отличались

от данных, полученных в ходе традиционных, преимущественно ретроспективных, исследований (Ворр, 2010). Оказалось, что депрессивные синдромы занимают 47,7%, смешанные — 8,8%, а маниакальные — 7,0% всего времени. При этом на протяжении 36,5% времени пациенты не обнаруживали отчетливых аффективных расстройств (субсиндромальные симптомы здесь не оценивались). Кроме того, лица с БАР I чаще, чем лица с БАР II находятся в депрессивном состоянии.

Прогностические показатели. В последние годы не ослабевает поиск признаков, которые могли бы быть связаны с повышенным риском развития БАР. Чтобы проверить корреляцию между высоким IQ в школе и развитием БАР в последующем, были проанализированы данные об успеваемости всех шведских подростков в возрасте 15–16 лет за десятилетний период (1988–1997) и уровнем госпитализаций в связи с БАР молодых людей в возрасте от 17 до 31 года с учетом поправки на внешние факторы (социально-экономические, уровень образования родителей и др.). Оказалось, что мужчины, имевшие в школе плохие отметки, имеют повышенный в 4,37 раза риск развития БАР в дальнейшем. С другой стороны, лица обоих полов, которые хуже всего учатся в школе, также обладают повышенным в 2,07 раза риском развития БАР (MacCabe et al., 2010).

Утверждение психиатров прошлого о том, что существуют личностные особенности, предрасполагающие к развитию БАР, в настоящее время не получает однозначного подтверждения. Сложность изучаемой проблемы заключается в том, что, помимо чисто психологических характеристик личности, здесь следует учитывать и географическое положение страны (возможно, и другие показатели): то, что считается нормальным темпераментом в одних странах, в других может быть признаком, предрасполагающим к БАР. Одним из факторов, предрасполагающих к БАР, является наличие гипертимного характера (Akiskal et al., 1999). Однако, валидизация в Болгарии известного самоопросника аффективного характера (TEMPS-A) показало, что по сравнению со здоровыми у пациентов с БАР и рекуррентной депрессией были значительно более распространены депрессивный, циклотимный и тревожный характеры, в то время как гипертимный темперамент чаще встречался у здоровых (Marinova et al., 2013). Был сделан вывод, что наличие у жителей Болгарии гипертимного характера, с одной стороны, делает диагноз любого аффективного расстройства в будущем маловероятным и, с другой, значительно снижает риск развития суицидального поведения.

Еще одним важным прогностическим показателем развития БАР является длительность нелеченой болезни (ДНБ), которая определяется как период времени между первым аффективным эпизодом и началом адекватного фармакологического лечения. В ходе натуралистического пятилетнего катамнестического исследования, включающего 320 пациентов с БАР, была показана прямая корреляция между ДНБ, с одной стороны, и худшим прогнозом и числом завершенных суицидов,

с другой. Так, лица, у которых ДНБ была более двух лет, достоверно чаще, чем те, у кого ДНБ составляла менее двух лет, совершали суицидальные попытки (24,2 и 12,3% соответственно); у них было большее число суицидальных попыток в пересчете на одного больного (0,4 и 0,17 соответственно) и чаще встречались депрессивные состояния в прошлом (Altamura et al., 2010).

Существующие алгоритмы терапии БАР подразумевают общие подходы для всех пациентов, игнорируя при этом многие клинические, патофизиологические и возрастные особенности лиц с БАР. В тоже время для того чтобы разработать план фармакологического и психосоциального лечения конкретного пациента, нужно принимать во внимание и периодически оценивать межприступные показатели, важнейшими из которых являются патологическая эмоциональная реактивность, сон и нарушение циркадных ритмов, а также уровень когнитивного снижения (табл. 5).

Таблица 5

Оценка и психосоциальная терапия важнейших межприступных показателей (по Leboyer, 2010)

Показатель	Инструменты оценки	Лечение
Патологическая эмоциональная реактивность	Шкала аффективной лабильности. Показатель интенсивности аффекта. Опросник травмы	Когнитивная поведенческая терапия?
Сон и нарушения циркадных ритмов	Дневник сна. Питтсбургский показатель качества сна. Актиметрия	Психообразование. Межличностная и социальная терапия ритмов
Когнитивное снижение	Нейропсихологическая оценка	Когнитивный тренинг

Было показано, что зутимные пациенты с БАР обладают повышенной чувствительностью по отношению к эмоциональным стимулам и неспособны распределять их по степени важности в конкретный период времени. Есть мнение, что патология социально-эмоциональной регуляции является важнейшей характеристикой БАР (Leboyer et al., 2010). Кроме того, недавно были обнаружены гены (CLOCK, ARNTL), работа которых крайне важна для регуляции сна и циркадных систем, имеющих, в свою очередь, также непосредственное отношение к БАР (Mansour et al., 2009). Известно, что у зутимных пациентов БАР длительность ночного сна часто варьируется. Для них также характерна нестабильность циркадного ритма, сниженный или замедленный пик мелатонина и слабая связь циркадной системы с факторами внешней среды (Mansour et al., 2005). Таким образом, нарушения сна и циркадных ритмов следует особенно внимательно оценивать на разных этапах течения БАР и, в случае необходимости, корректировать для предотвращения рецидива заболевания.

Известно, что частота повторных приступов при БАР увеличивается в зависимости от числа предшествующих эпизодов болезни. Так, в одном большом исследовании, включающем всех больных с БАР (1106 боль-

ных), госпитализированных в Дании за пятилетний период (1994–1996), было показано, что риск обострений, приводящих к госпитализации, увеличивается в зависимости от числа предыдущих аффективных приступов для обоих полов. Кроме того, для мужчин, которые были стационарованы в первый раз в связи с маниакальным (гипоманиакальным) эпизодом, риск обострения был значительно выше, чем у тех, которые впервые наблюдались в больнице по поводу депрессивного состояния. Для них риск рецидива увеличивался с 7,2% (после второго аффективного эпизода по сравнению с первым) до 38,5% для пациентов с 13 и более аффективными приступами в анамнезе. Женщины также чаще повторно лечились в больницах в тех случаях, когда первый приступ болезни был маниакальный, хотя у них эта разница не была такой значительной. Риск рецидива БАР значительно снижался в зависимости от возраста, когда развился первый эпизод (чем ниже возраст, тем выше вероятность рецидива), и увеличивался в зависимости от числа госпитализаций и предшествующих эпизодов: в 1,039 раза была выше вероятность обострения после второго эпизода болезни и в 2,38 раза выше, если их было больше 13. Кроме того, использование антидепрессантов из группы СИОЗС, которые стали активно использоваться именно в этот период, существенно не повлияли на динамику болезни (Kessing et al., 2004).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Можно выделить основные изменения концепции биполярного аффективного расстройства на современном этапе. Во-первых, все большее и большее место в работах последних лет занимает изучение смешанных биполярных эпизодов и субсиндромальных состояний, которые, с одной стороны, значительно утяжеляет прогноз заболевания, с другой, плохо диагностируются практическими врачами. Последнее обстоятельство в немалой степени связано с тем, что ни в DSM-IV, ни в МКБ-10 они не представлены (субсиндромальные состояния) или порог их диагностики слишком высок (смешанные эпизоды). По-видимому, введение в DSM-V нового спецификатора «со смешанными чертами» будет способствовать распознаванию конкретного и очень распространенного синдрома, который следует более активно изучать в клинических исследованиях и разрабатывать подходы к его лечению. Кроме того, это может привести к тому, что практические врачи станут лучше оценивать симптомы противоположного знака и ставить правильный диагноз заболевания.

Во-вторых, становится очевидным, что результаты изучения различных аспектов БАР без учета коморбидных состояний (соматических и психических) во многом не соответствуют клинической реальности и не могут быть перенесены на большую часть пациентов, так как коморбидность при БАР превышает 50%. Кроме того, высокая частота наличия у лиц с БАР метаболического синдрома, значительное снижение риска развития БАР у больных сахарным диабетом, принима-

ющих гипогликемические препараты, а также высокие показатели смертности при БАР свидетельствуют о том, что соматические факторы вносят существенный вклад в патогенез заболевания.

В-третьих, в будущем, по-видимому, важное место в диагностике БАР должно занять изучение различных показателей межприступного периода, в частности особенностей когнитивного снижения, нарушений сна и эмоциональной реактивности пациентов. Коррекция этих показателей может привести не только к снижению частоты приступов, но и к улучшению исходов заболевания в целом. Данные о негенетических факторах, увеличивающих риск развития БАР (отличная успеваемость в школе, определенные личностные особенности, гендерные и географические характеристики), в настоящее время являются противоречивыми, хотя в совокупности они могут иметь некоторую диагностическую ценность.

В-четвертых, так как в последние годы наблюдается повсеместное снижение числа психиатрических коек, а уровень стигматизации психических расстройств остается высоким, то для привлечения пациентов с БАР к исследованиям и мониторингу их состояния, по-видимому, надо все больше и больше применять совре-

менные информационные технологии. Успешные результаты их использования, полученные, правда, лишь в единичных исследованиях, позволяют рекомендовать к их широкому применению.

И наконец, несмотря на очевидные успехи в диагностике БАР, лечение этого распространенного психического расстройства не может быть признано удовлетворительным. По мнению ведущего современного эксперта в области БАР профессора Виеты из Барселоны (Vieta, 2013), для существенного улучшения прогноза и лечения лиц с БАР перед психиатрией стоят следующие актуальные задачи:

- 1) разработка классификации психических расстройств, основанной на патофизиологии;
- 2) развитие технологий для профилактики, диагностики и управления психическими расстройствами;
- 3) возможность предсказать эффект лечения (биомаркеры/стадии);
- 4) изменение системы представлений о развитии лекарственных препаратов;
- 5) психообразовательная работа о важности правильного образа жизни;
- 6) приоритетность исследований в области психического здоровья и помощи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Akiskal H.S. Gender, temperament, and the clinical picture in dysphoric mixed mania: findings from a French national study (EPIMAN) // *J. Affect. Disord.* — 1998. — Vol. 50. — № 2–3. — P. 175–186.
2. Akiskal H.S., Pinto O. The evolving bipolar spectrum. Prototypes I, II, III, and IV // *Psychiatr. Clin. North Am.* — 1999. — Vol. 22. — № 3. — P. 517–534.
3. Altamura A.C. et al. Duration of untreated illness and suicide in bipolar disorder: a naturalistic study // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2010. — Vol. 260. — № 5. — P. 385–391.
4. Althuler L.L. et al. Subsyndromal depressive symptoms are associated with functional impairment in patients with bipolar disorder: results of a large, multisite study // *J. Clin. Psychiatry.* — 2006. — Vol. 67. — № 10. — P. 1551–1160.
5. Angst J. The emerging epidemiology of hypomania and bipolar II disorder // *J. Affect. Disord.* — 1998. — Vol. 50. — № 2–3. — P. 143–151.
6. Angst J. et al. Diagnostic criteria for bipolarity based on an international sample of 5,635 patients with DSM-IV major depressive episodes // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 2012. — Vol. 262. — № 1. — P. 3–11.
7. Azorin J.M. Mixed states vs. pure mania in the French sample of the EMBLEM study: results at baseline and 24 months — European mania in bipolar longitudinal evaluation of medication // *BMC Psychiatry.* — 2009. — P. 9–33.
8. Baldessarini R.J. et al. Dissimilar morbidity following initial mania versus mixed-states in type-I bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* — 2010. — Vol. 126. — № 1–2. — P. 299–302.
9. Berner P. // *Simhandi. Psychiatr. Clin. (Basel).* — 1983. — Vol. 16. — P. 245–253.
10. Berk M. et al. Early intervention in bipolar disorders: opportunities and pitfalls // *Med. J. Aust.* — 2007. — Vol. 187. — № 7. — P. 11–14.
11. Bopp J.M. et al. The longitudinal course of bipolar disorder as revealed through weekly text messaging: a feasibility study // *Bipolar. Disord.* — 2010. — Vol. 12. — № 3. — P. 327–334.
12. Cassidy F. et al. Diagnostic depressive symptoms of the mixed bipolar episode // *Psychol. Med.* — 2000. — Vol. 30. — № 2. — P. 403–411.
13. Cassidy F. et al. A prospective study of inter-episode consistency of manic and mixed subtypes of bipolar disorder // *J. Affect. Disord.* — 2001. — Vol. 67. — № 1–3. — P. 181–185.
14. De Dios C. et al. Time spent with symptoms in a cohort of bipolar disorder outpatients in Spain: a prospective, 18-month follow-up study // *J. Affect. Disord.* — 2010. — Vol. 125. — № 1–3. — P. 74–81.
15. Dell'Osso L. et al. Psychotic and nonpsychotic bipolar mixed states: comparisons with manic and schizoaffective disorders // *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* — 1993. — Vol. 243. — № 2. — P. 75–81.
16. Dilsaver S.C. et al. The manic syndrome: factors which may predict a patient's response to lithium, carbamazepine and valproate // *J. Psychiatry Neurosci.* — 1993. — Vol. 18. — № 2. — P. 61–66.
17. Freedman R. et al. The initial field trials of DSM-V: new blooms and old thorns // *Am. J. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 170. — № 1.
18. Goldberg J.F. et al. Manic symptoms during depressive episodes in 1,380 patients with bipolar disorder: findings from the STEP-BD // *Am. J. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 166. — № 2. — P. 173–181.
19. Gonzales-Pinto et al. Poor long-term prognosis in mixed bipolar patients: 10-year outcomes in the Vitoria prospective naturalistic study in Spain // *J. Clin. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 72(5). — P. 671–676.

20. *Kapczinski F. et al.* The potential use of biomarkers as an adjunctive tool for staging bipolar disorder // *Prog. Neuropsychopharmacol Biol. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 33. — № 8. — P. 1366–1371.
21. *Kessing L.V. et al.* Course of illness in depressive and bipolar disorders. Naturalistic study, 1994–1999 // *Br. J. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 185. — № 5. — P. 372–377.
22. *Khan A. et al.* Comparative mortality risk in adult patients with schizophrenia, depression, bipolar disorder participating in psychopharmacology clinical trials // *JAMA Psychiatry.* — 2013. — Vol. 70. — № 10. — P. 1091–1099.
23. *Kraepelin E.* *Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte.* 6 Aufl. — Leipzig: I.A. Barth, 1899.
24. *Leboyer M. et al.* Bipolar disorder: new perspectives in health care and prevention // *J. Clin. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 71. — № 12. — P. 1689–1695.
25. *MacCabe J.H. et al.* Excellent school performance at age 16 and risk of adult bipolar disorder: national cohort study // *Br. J. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 196. — № 2. — P. 109–115.
26. *Magalhaes P.V. et al.* Illness burden and medical comorbidity in the Systematic Treatment Enhancement Program for Bipolar Disorder // *Acta Psychiatr. Scand.* — 2012. — Vol. 125. — № 4. — P. 303–308.
27. *Mansour H.A. et al.* Circadian phase variation in bipolar I disorder // *Chronobiol. Int.* — 2005. — Vol. 22. — № 3. — P. 571–584.
28. *Mansour H.A. et al.* Association study of 21 circadian genes with bipolar I disorder, schizoaffective disorder, and schizophrenia // *Bipolar. Disord.* — 2009. — Vol. 11. — № 7. — P. 701–710.
29. *Marinova P. et al.* Is hypertymic temperament an alarming sign // 2013 ECNP Congress. — Poster P2.d.017.
30. Understanding the complexity of bipolar mixed episodes // *J. Clin. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 69. — № 2.
31. *McIntyre R.S. et al.* Comorbidity in bipolar disorder: a framework for rational treatment selection // *Hum. Psychopharmacol.* — 2004. — Vol. 19. — № 6. — P.369–386.
32. *McIntyre R.S. et al.* Bipolar disorder and metabolic syndrome: an international perspective // *J. Affect. Disord.* — 2010. — Vol. 126. — № 3. — P. 366–387.
33. *Polednak A.P.* Trends in bipolar disorder or depression as a cause of death on death certificates of US residents, 1999–2009 // *Soc. Psychiatry Psychiatr. Epidemiol.* — 2013. — Vol. 48. — № 7. — P. 1153–1160.
34. *Perugi G. et al.* Clinical subtypes of bipolar mixed states: validating a broader European definition in 143 cases // *J. Affect. Disord.* — 1997. — Vol. 43. — № 3. — P. 169–180.
35. *Swann A.C. et al.* Specificity of mixed affective states: clinical comparison of dysphoric mania and agitated depression // *J. Affect. Disord.* — 1993. — Vol. 28. — № 2. — P. 81–89.
36. *Swann A.C. et al.* Bipolar mixed states: an international society for bipolar disorders task force report of symptom structure, course of illness, and diagnosis // *Am. J. Psychiatry.* — 2013. — Vol. 170. — № 1. — P. 31–42.
37. *Tohen M. et al.* Outcome in Mania. A 4-year prospective follow-up of 75 patients utilizing survival analysis // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1990. — Vol. 47. — № 12. — P. 1106–1111.
38. *Tohen M. et al.* The McLean-Harvard First-Episode Mania Study: prediction of recovery and first recurrence // *Am. J. Psychiatry.* — 2003. — Vol. 160. — № 12. — P. 2099–2107.
39. *Valenti M. et al.* Bipolar mixed episodes and antidepressants: a cohort study of bipolar I disorder patients // *Bipolar. Disord.* — 2011. — Vol. 13. — № 2. — P. 145–154.
40. *Vieta E.* *Bipolar Disorder in Clinical Practice.* 3rd Ed CMG London.
41. *Wahlqvist M.L. et al.* Increased risk of affective disorders in type 2 diabetes is minimized by sulfonylurea and metformin combination: a population-based cohort study // *BMC Med.* — 2012. — Vol. 29. — № 10. — P. 150.
42. *Weiner M. et al.* Cardiovascular morbidity and mortality in bipolar disorder // *Ann. Clin. Psychiatry.* — 2011. — Vol. 23. — № 1. — P. 40–47.

УДК 616.89

Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента*Negative symptoms in schizophrenia in a focus of researcher, clinician and patient*

Смирнова Д.А.

Самарский государственный медицинский университет, Самара

Smirnova D.A.

Samara State University



66

Информация

Данный обзор подготовлен по материалам Конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии (октябрь 2013 г., Барселона, Испания) участниками образовательной программы ВПА «Восточноевропейская академия Всемирной психиатрической ассоциации и компании «Сервье» специально для психиатрических журналов Зоны 10 ВПА (East European Educational WPA-Servier Academy-«EEE WPA-Servier Academy»).

В статье отражены аспекты развития современной концепции негативных симптомов шизофрении. Обзор охватывает последние данные о патофизиологии, генетических детерминантах, нейробиологии дефицитарных расстройств, а также связанных с ними нарушениях психосоциального функционирования больных. В деталях обсуждаются вопросы разработки оценочного инструментария и новые подходы фармакотерапии в рамках комплексного лечения шизофрении с преобладанием негативных симптомов.

Ключевые слова: шизофрения; негативные симптомы; психофармакотерапия; социальное функционирование.

The article describes the modern aspects of the concept of negative symptoms in schizophrenia. Review includes the recent information on the pathophysiology, genetic determinants, neurobiology of deficitary symptoms and related impairment in psychosocial functioning in patients. The issues of development of tools for evaluation of negative symptoms and new approaches in pharmacotherapy within the complex treatment of schizophrenia with a predominance of negative symptoms are discussed in details.

Keywords: schizophrenia; negative symptoms; psychopharmacotherapy; functional outcome.

В рамках 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии целый ряд докладов был посвящен проблеме негативной симптоматики при шизофрении. Так, один из симпозиумов носил название «Проливая свет на негативные симптомы: клиническое значение для практикующих психиатров». Ведущие международные эксперты в области психиатрии, освещая вопросы влияния негативных расстройств на клиническую динамику, качество жизни и социальное функционирование больных шизофренией, поделились своим профессиональным мнением по поводу реальных перспектив решения проблем, с которыми сталкиваются врачи, пациенты и их близкие в повседневной практике. Пристальный исследовательский взгляд на негативные симптомы шизофрении позволяет сделать вызов традиционному мышлению клинициста и по-новому определить тактику и мишени лечения этой социально значимой группы заболеваний.

Профессор J.M. Ного, директор научного и образовательного направления Parc Sanitari Sant Joan de Deu, Барселона, Испания, отметил особую актуальность дальнейшего изучения проблемы негативной симптоматики при шизофрении. Председатель симпозиума напомнил аудитории, что негативные симптомы могут не выявляться, но они присутствуют в клинической картине болезни, так как включены в психопатологическую закономерность развития продуктивных расстройств. Отражая выпадение

психических функций, негативная симптоматика приводит к значительным изменениям функционирования больных, а когнитивное снижение четко ассоциировано с плохим прогнозом (Crow, 1995). Обозначая исторический экскурс с его основными вехами в развитии теории о негативных симптомах, профессор упомянул понятие абулии (Kraepelin E., 1898), правило четырех «А» (Bleuler E., 1911), «динамическое опустошение» (Janzarik W., 1959), описание первичных и вторичных негативных расстройств в работах J. Strauss, W. Carpenter, J. Bartko (1974). Именно E. Bleuler, введя термин «шизофрения», предложил в большей мере акцентировать внимание на диагностике основных симптомов, которыми он считал «минус-симптомы», симптомы «выпадения» и утраты психической функций, в то время как продуктивные расстройства, по его мнению, являлись дополнительными и неспецифическими (табл. 1). При этом негативные симптомы подразделяются на первичные и вторичные. К первичным относятся ядерные нарушения шизофрении в форме так называемого дефицитарного синдрома, который проявляется еще в доманифестный период, существенно влияет на социальное функционирование больных и является камнем преткновения в терапии шизофрении. Вторичные симптомы являются следствием болезненного процесса, искаженной адаптации в болезни, влияния средовых факторов и медикаментозной терапии (Strauss et al., 1974). Например, паранойя

или погружение в психотические переживания могут спровоцировать социальную изоляцию, депрессия может вызвать ангедонию, снижение мотивации и социальную отгороженность, антипсихотическое лечение — акинезию и уплощенный аффект, а снижение контроля пациентов в больничных учреждениях — проблемы мотивации и снижение инициативности.

Таблица 1

Основные и дополнительные симптомы шизофрении (по Bleuler E., 1911)

Основные (базисные) симптомы	Дополнительные (аксессуарные) симптомы
Нарушения мышления (ослабление ассоциативного процесса, «разрыхление» ассоциаций). Амбивалентность (нарушения мышления с борьбой противоположных мотивов). Аутизм (преобладание значения внутреннего мира в ущерб реальности). Нарушения самовосприятия (стирание границ между внутренним миром фантазий и реальностью). Расщепление и уплощение аффективных реакций (апатия). Нарушения волевых процессов (абулия) и поведения	Галлюцинации. Бред. Кататонические симптомы. Соматические симптомы. Нарушения памяти. Нарушения речи и письма. Личностные изменения. Острый синдром (маниакальный, кататонический и др.)

Более подробно профессор J.M. Наро остановился на современной концепции, в рамках которой, по его мнению, до сих пор свежи взгляды N. Andreasen (1979) и T. Crow (1980). В 1979 г. профессор Университета Айовы (США) N. Andreasen выделила типы шизофрении с преимущественной позитивной, преимущественной негативной и смешанной симптоматикой и разработала шкалу для оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), 1982). В первоисточнике шкала состояла из 30 признаков, впоследствии пять из них были удалены в связи с низкой надежностью. Конечная версия валидизированной шкалы SANS включает 25 признаков (общий балл — 0–125), описывающих пять негативных симптомов (табл. 2). Вступая в эру доказательной медицины, профессор N. Andreasen своими практическими разработками положила важное начало операциональной диагностике негативных симптомов. Одновременно с этим профессор T. Crow (1980) из Клинического исследовательского центра г. Мидлсекс, Великобритания, основываясь на фактах корреляции негативных симптомов и когнитивных нарушений при шизофрении с нейробиологическими находками расширения желудочков мозга, отсутствия терапевтического влияния типичных дофаминблокирующих нейролептиков на негативную симптоматику и отрицательной корреляции повышения плотности дофаминовых рецепторов с негативными расстройствами, предложил выделять два базовых процесса при шизофрении и два подтипа шизофрении: I тип — с позитивной симптоматикой

и II тип — с преобладанием негативной симптоматики и нарастающими когнитивными расстройствами (не реагирующий на терапию, с нарушением поведения, неврологической симптоматикой и моторными нарушениями).

Таблица 2

Негативные симптомы по материалам шкалы оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS), Andreasen N., 1982)

	Симптомы
Аффективное уплощение (0–35 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> Застывшее выражение лица Снижение спонтанных движений Недостаточность экспрессивных жестов Бедность зрительного контакта Аффективная безответность Недостаточность речевых интонаций Общая оценка аффективного уплощения
Ангедония-асоциальность (0–20 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> Интерес и активность в развлечении Сексуальный интерес и активность Способность переживать чувство интимности и близости Отношения с друзьями и коллегами Общая оценка ангедонии-асоциальности
Алогия (0–20 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> Бедность речи Бедность содержания речи Блокирование (остановка речи) Увеличение времени ответа Общая оценка алогии
Абулия-апатия (0–15 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> Уход и гигиена, непостоянство на работе или в школе Физическая анергия Общая оценка абулии-апатии
Нарушение внимания (0–10 баллов)	<ul style="list-style-type: none"> Невнимательность в социальной активности Невнимательность при тестировании Общая оценка внимания

В рамках диагностических критериев DSM-IV-TR (2000) к негативным симптомам стали относить три основных психопатологических признака: аффективное уплощение, алогию и абулию. В структуре аффективного уплощения описывали характерные обеднения мимических реакций, обездвиженность лица, недостаточный зрительный контакт (избегание взгляда в глаза), невыразительность пантомимики и движений. Алогию определяли как бедность речи, при которой ответы пациентов становились короткими и утрачивали содержание, а абулию — как безынициативность и утрату устойчивой целенаправленной деятельности. Дополнительными негативными симптомами считались когнитивные нарушения, ангедония, неадекватный аффект. В то же время в комментариях к классификации указывались сложности диагностики данных негативных симптомов и их неспецифичность, возможность их вторичного возникновения за счет эффектов психотропных препаратов, других психопатологических нарушений, факторов окружающей среды, по этой причине их не рассматривали в рамках критерия диагностики. В МКБ-10 негативные симптомы представлены

апатией, бедностью речи, неадекватностью или сглаженностью эмоциональных реакций и социальной отгороженностью.

Значимость проблемы негативной симптоматики до настоящего периода времени подчеркивает выраженный публикационный интерес. По данным англоязычной текстовой базы данных медицинских и биологических публикаций PubMed, созданной Национальным центром биотехнологической информации (NCBI) на основе раздела «биотехнология» Национальной медицинской библиотеки США (NLM), количество полнотекстовых статей, посвященных негативным симптомам, выросло с цифры 1100 в 1980 г., что составляет 5%, до показателя 4600 в 2012 г., что соответствует 20% от числа всех статей, опубликованных по теме шизофрении (PubMed search, 2012).

Еще в 80-х годах XX столетия негативные симптомы стали рассматривать как отдельный домен, ссылаясь при его выделении не только на ранее описанные клинические характеристики, но и на свойственные им определенные патофизиологические изменения, а также наблюдаемый недостаточный ответ на антипсихотическую терапию (Strauss et al., 1974). Негативная симптоматика, в отличие от продуктивных расстройств, обнаружила взаимосвязь с преобладанием гиподофаминергической активности во фронтальной коре (Crow, 1980), снижением уровня дофамина в префронтальной коре (Davis et al., 1991), измененным соотношением активности дофаминергической и холинергической систем (Tandon et al., 1989), снижением плотности N-метил-D-аспартат-рецепторов в области височных долей и гиппокампа, повышением их плотности в лобных долях и снижением плотности глутаматзависимых рецепторов в лобных областях мозга, уменьшающих ингибирующий эффект ГАМК-систем и формирующих глутаматергическую гиперреактивность (Olney et al., 1995). В исследованиях с использованием ПЭТ (позитронно-эмиссионной томографии) было выявлено, что у больных шизофренией с преобладанием негативной симптоматики (алогия, эмоциональное уплощение, абулия и нарушения внимания) по сравнению с пациентами с преобладанием позитивных симптомов имеются более выраженные метаболические нарушения, в частности в лобной, височной и мозжечковой областях. Негативные симптомы ассоциированы с низким уровнем метаболизма глюкозы в правом полушарии, особенно в коре височной доли и вентральной области префронтальной коры, повышенный уровень метаболизма в коре мозжечка и сниженный — в нижних глубоких ядрах мозжечка (Potkin et al., 2002). Существенное уменьшение толщины слоя серого вещества в орбитофронтальной области статистически значимо коррелирует с более тяжелой негативной симптоматикой ($r_s = -0,76$, $p = 0,006$), дефицитом зрительной памяти, вербальной памяти и снижением показателя семантической беглости у больных шизофренией (Vaaré et al., 1999). Ассоциированные с искаженным метаболизмом изменения дофаминовой нейротрансмиссии в корти-

ко-кортикальных, кортико-базальных ганглиях и мезокортикальной области, низкий уровень проведения импульсов по мозжечково-таламо-фронтальному пути и дисфункция кортико-таламо-мозжечково-кортикальной петли обратной связи (Potkin et al., 2002), подтвердили связанный с негативными симптомами феномен когнитивной дисметрии (Andreasen et al., 1999), проявляющийся в нарушении синхронизации психических процессов, в том числе «обеспечения своевременного быстрого, в должной мере плавного выполнения сложных моторных актов» и реализации «контроля и согласования постоянно меняющейся психической активности».

В работах конца XX в. было доказано, что у пациентов с более выраженными негативными симптомами, опрошенных по шкале оценки негативных симптомов (SANS) и шкале качества жизни (SQL, The Quality of Life Scale), отмечается худший прогноз — более низкий уровень социального функционирования, качества жизни и большая степень расстройств мышления по сравнению с больными с менее выраженными негативными симптомами (Mueser et al., 1991). Установлены также сильные корреляции, демонстрирующие взаимосвязь между развитием негативной симптоматики и ее предикторами — факторами мужского пола, низкого интеллектуального уровня, плохого преморбидного функционирования (Tammimga et al., 1998).

Несмотря на то что проблеме негативных расстройств было уделено достаточно внимания со стороны исследователей и клиницистов, ни один лекарственный препарат к 2000 г. так и не получил одобрения со стороны Агентства по контролю качества пищевых продуктов и лекарственных препаратов Министерства здравоохранения и социальных служб США (Food and Drug Administration, FDA) на внесение в список показаний такого расстройства, как «негативные симптомы» (Kirkpatrick et al., 2006).

Исследования последнего десятилетия XX в. не подтвердили первичной гипотезы о достаточной эффективности антипсихотиков второго поколения в отношении редукции негативной симптоматики (Keefe et al., 1999). Важно отметить, что выводы в работах по атипичным нейролептикам преувеличивали возможности влияния нового поколения антипсихотиков на собственно негативные симптомы, в основном ссылаясь на те факты, что атипичные антипсихотики были более благополучны в отношении вторичных негативных симптомов. Различия с первым поколением антипсихотиков в их влиянии на негативные симптомы могли быть объяснены именно эффектом в рамках вторичных негативных симптомов, в то время как удельный вес терапевтического влияния в отношении суммарного негативного домена был незначительным, или, точнее, не могло идти речи о специфичности терапевтического действия атипичных антипсихотиков на негативный домен. При этом следует понимать, что разделение на позитивные и негативные домены — это часть теоретической концепции, которая

определила единственно верный, но медленный путь к горизонтам, которых мы еще не увидели.

Этот период в фармакотерапии шизофрении называют периодом новой веры во второе поколение антипсихотиков. И нельзя не заметить, что теоретические описания механизма действия атипичных антипсихотиков с селективной блокадой дофаминовых рецепторов в противовес широкому спектру действия и опосредованным влиянием через серотониновые рецепторы на повышение дофаминергической активности в лобных отделах (мишени негативных симптомов) были важной вехой и якорем надежды в попытках вмешаться в процесс болезни.

В связи с тем, что эффективность лечения негативных симптомов можно было связать с очень ограниченным прогрессом, профессора S. Marder, W. Fenton, W.T. Carpenter Jr. и B. Kirkpatrick объединились в рабочую группу и под эгидой Национального института психического здоровья (National Institute of Mental Health (NIMH)), инициировали развитие направления терапии негативной симптоматики шизофрении (Kirkpatrick et al., 2006). Если до того этапа NIMH преимущественно фокусировал внимание на мишени нейрокогнитивного дефицита в рамках проекта под названием «Исследование оценки и терапии с целью улучшения когнитивного функционирования при шизофрении» (Measurement and Treatment Research to Improve Cognition in Schizophrenia (MATRICS) Project), то цели и задачи конференции NIMH, состоявшейся в Центре нейронаук в г. Роквилл, штат Мэриленд, США, в период 26–27 января 2005 г., звучали следующим образом.

1. Пересмотреть данные относительно факта существования отдельного домена негативных симптомов, как предпосылку для выбора соответствующей системы оценки негативных симптомов при проведении клинических испытаний.

2. Инициировать процесс разработки или выявления применимых в широкой практике и основанных на системе научных доказательств методов, требующихся для оценки эффективности терапии негативных симптомов.

В рамках предложенного направления NIMH научные гипотезы продолжали разрабатываться, а доказательства — накапливаться, все четче очерчивая тему уникальности домена негативных симптомов и обозначая актуальность и целесообразность поиска новых терапевтических вмешательств, подразумевавших, по всей видимости, как новые группы препаратов, так и систему нефармакологических интервенций. Посмертные морфологические и генетические исследования последних лет нового XXI столетия подтвердили не только роль уже описанных изменений дофаминергической трансмиссии, но и изменений серотонинергической системы, задействования определенных зон мозга в патофизиологии негативных симптомов, а ряд препаратов продемонстрировали возможности коррекции негативных симптомов.

Швейцарская группа ученых провела исследование зависимости громкости слуховых вызванных потенциалов (LDAEP — The Loudness Dependence of Auditory

Evoked Potentials), маркера центральной активности 5-НТ-серотонинергических рецепторов, которое показало, что у больных шизофренией отмечаются значительно более высокие показатели LDAEP в обоих полушариях по сравнению с контрольной группой здоровых лиц. Показатель LDAEP в правом полушарии у пациентов оказался связанным с более выраженным уровнем негативных симптомов, в то время как корреляции с позитивными симптомами выявлено не было, что послужило доказательством снижения центральной серотонинергической нейротрансмиссии у больных с преобладанием негативных симптомов в клинических проявлениях болезни (Wyss et al., 2013).

В исследовании, проведенном группой китайских ученых под руководством профессора T.E. Mwansisya и опубликованном в ведущем журнале Schizophrenia Research в 2013 г., на основании сравнения данных функциональной МРТ у 41 пациента с первым психотическим эпизодом шизофрении и 33 здоровых лиц группы контроля было доказано наличие нарушений межполушарных связей в состоянии покоя в бледном шаре, медиальной лобной извилине и нижней височной извилине. При этом найдены позитивные корреляции между данными по шкале Векслера для оценки интеллекта у взрослых (Wechsler Adult Intelligence Scale) и нарушением межполушарных связей в палеостриатуме ($\rho = 0,335, p = 0,003$) и медиальной лобной извилине ($\rho = 0,260, p = 0,025$). Кроме того, было обнаружено, что нарушения связей в палеостриатуме находятся в позитивной корреляции с фактором длительности заболевания ($\rho = -0,407, p = 0,009$), нарушенные межполушарные нейрональные связи в нижней лобной извилине коррелируют с баллом по шкале для оценки негативных симптомов (SANS) ($\rho = 0,393, p = 0,012$). Авторы делают выводы о том, что нарушенные межполушарные связи, в частности в палеостриатуме, благодаря его тесным анатомическим и функциональным связям с другими отделами, включая корковые представительства, могут рассматриваться в качестве того самого первичного изменения, которое предрасполагает к формированию когнитивных расстройств, негативных симптомов и хроническому течению шизофрении (Mwansisya et al., 2013). Результаты исследования объясняют, что развитие когнитивных и негативных расстройств, а также хронификация процесса болезни связаны с одними и теми же морфофункциональными субстратами.

Последние исследования показывают, что у пациентов с шизофренией снижена амплитуда волны P300, что отражает патофизиологические изменения и тяжесть симптоматики болезни, в частности соотносимую с выраженностью негативных симптомов (Kim et al., 2013). Нарушения потенциала P300 при шизофрении изучались в ракурсе взаимосвязи снижения активности источника потенциала P300 и тяжести симптомов у пациентов. Запись волны P300 проводили у 34 пациентов с шизофренией и здоровых группы контроля, используя так называемую *auditory oddball paradigm* (метод, используемый для исследования вызванных по-

тенциалов, с помощью которых изучают нейрональные реакции на непредсказуемые, но узнаваемые события, предъявляя испытуемому череду стимулов, обычно слуховых или визуальных. Субъекта исследования просят реагировать, либо посчитывая, либо нажимая на кнопку при появлении определенных стимулов-мишеней, скрытых в серии общих стимулов, которые в эксперименте обычно не требуют какого-то иного ответа на них. Было обнаружено, что вызванные потенциалы от теменно-центральной области приблизительно составляют 300 ms и увеличиваются в ответ на стимулы-мишени, эти потенциалы были названы P300. Данный потенциал представляет собой электрическую реакцию мозга на внешний раздражитель или на выполнение умственной (когнитивной) задачи. Волна P300 — это эндогенный потенциал, так как его возникновение связано не с физическим проявлением стимула, а с реакцией человека на него. — *Примеч. авт.*) Исследователи обнаружили, что амплитуда волны P300 значительно снижена относительно срединных электродов и в обеих билатеральных височных зонах у больных шизофренией по сравнению со здоровыми лицами. Относительно параметра источника активности потенциала выяснилось, что у больных шизофренией отмечается снижение его активности преимущественно в левом полушарии, включая поясную, нижнюю затылочную, среднюю затылочную, среднюю височную, заднюю поясную, верхнюю затылочную извилины и предклинье больших полушарий. Кроме того, метод контрастирования областей активации волны продемонстрировал негативную корреляцию изменений в средней височной, задней поясной, верхней затылочной извилинах и в предклинье больших полушарий с уровнем негативной симптоматики по шкале PANSS, в то время как сниженная активность источника волны P300 у больных шизофренией с негативной симптоматикой, как делают выводы ученые, может быть отражением дефицита в лобно-височно-теменной зоне (Kim et al., 2013).

Накоплены обширные данные о функциональных нарушениях NMDA-рецепторов в лимбических отделах головного мозга, так называемой NMDA-гипофункции, которая объясняет многие аспекты молекулярных, клеточных и поведенческих нарушений, наблюдаемых при шизофрении (Tamminga, 1999; Coyle, 2006). Исследования показывают, что NMDA-гипофункция (NMDA-рецепторы участвуют в процессах памяти и обучения) играет роль в формировании нейропрогрессирующего характера болезни, формирования негативных симптомов и когнитивного дефицита. Работы ученых показывают важность генетических и эпигенетических, средовых, факторов в развитии этого феномена.

Так, M. Snyder и соавт. (2013) описывают общие сигнальные пути, объединяющие гены риска развития шизофрении DISC1, нейрорегулина-1 и дисбиндина, обращая внимание на путь AKT/GSK3 β , и то, что данные мутации и генетические взаимодействия приводят к формированию NMDA-гипофункции в процессе развития. Из последних работ известно, что DISC1 (Disrupted In Schizophrenia 1, нарушенный при шизо-

френии 1 ген) — это ген, мутация которого нарушает синтез одноименного белка, связанного с регуляцией роста клеток, передвижением клеток, ростом аксонов за счет транспорта белков в аксональные окончания, и с развитием нарушений, характерных для шизофрении, биполярного расстройства и депрессии (Taya et al., 2007). Моделирование на животных моделях нарушений DISC1 вызывает эндофенотипные черты шизофрении (нарушения рабочей памяти, процессов нейропластичности, морфологические отклонения, увеличение желудочков мозга) (Kvajo et al., 2008). Нейрорегулин-1 является геном 8-й хромосомы, кодирующим одноименный белок и отвечающим за индукцию активности ацетилхолиновых рецепторов, ему посвящен целый ряд работ по генетике шизофрении (Li et al., 2006). Дисбиндин — дистробревинсвязывающий белок 1 (ген DTNBP1), он обнаруживается в нейронах, в аксональных пучках и терминалях в мозжечке и гиппокампе. DTNBP1 у больных шизофренией коррелирует с ухудшением реакции при измерении вызванных потенциалов P1 ERP в зрительном тесте (Donohoe et al., 2008) При подавлении экспрессии дисбиндина в эксперименте *in vitro* в нейронах повышается экспрессия дофаминовых D₂-рецепторов (Iizuka et al., 2007). AKT — это ген, который кодирует альфа-серин/треониновую протеинкиназу (протеинкиназа B) и участвует в путях, которые обеспечивают выживание клеток путем ингибирования апоптоза, и играет ключевую роль в таких клеточных процессах, как метаболизм глюкозы, клеточная пролиферация, транскрипция и миграция клеток. AKT требуется для инсулин-индуцируемой транслокации транспортера глюкозы 4 (GLUT 4) в плазматическую мембрану. GSK3 β — ген, кодирующий киназу-3 гликогенсинтетазы, которая может быть ингибирована фосфорилированием AKT, что вызывает синтез гликогена. Показано, что стимуляция дофаминовых D₃-рецепторов в животных моделях на мышцах также активизирует путь AKT/GSK3 β в шипиковых нейронах средних размеров в прилежащем ядре и в задней части скорлупы, и этот феномен рассматривают в ракурсе инновационного терапевтического влияния лигандов D₃-рецепторов на процессы подкрепления, когнитивные функции, нарушенные при шизофрении (Salles et al., 2013).

Интересной также представляется работа швейцарской группы ученых под руководством M. Schneider (2013), посвященная преобладанию негативных симптомов при синдроме делеции 22q11.2 хромосомы (22q11.2 deletion syndrome, 22q11.2DS) и его взаимосвязи с когнитивным функционированием и общим функциональным прогнозом у больных шизофренией. Синдром делеции 22q11.2DS уже был описан в рамках нейрогенетических состояний, которые связаны с повышенным риском развития шизофрении. При этом не было получено данных о том, в какой мере позитивные и негативные симптомы психоза представлены у лиц с данным синдромом и могут ли быть выявлены симптоматические паттерны, соотношенные с ним. В исследовании применялся кластерный анализ, который позволил выделить группы пациентов с определенными

симптоматическими паттернами, чтобы впоследствии сравнить больных из различных кластеров по ряду когнитивных показателей и функциональному прогнозу. Исследование показало, что среди 63 подростков и молодых людей с синдромом 22q11.2DS у одной трети обнаружили преобладание негативных симптомов, сопряженных со специфическим когнитивным дефицитом и функциональным прогнозом. Из трех выделенных групп — с низким уровнем выраженности симптомов, преобладанием негативных симптомов и высоким уровнем выраженности симптомов — в кластере с преобладанием негативных симптомов были обнаружены более низкие показатели зрительной памяти и скорость обработки информации по сравнению с группой с низким уровнем выраженности симптомов, а также наиболее низкий уровень функционирования и трудовой прогноз (Schneider et al., 2013).

В DSM-V (2013), где рубрика 295.0 (F20.9) «Шизофрения» в разделе «Расстройства шизофренического спектра и другие психотические расстройства» утратила формы шизофрении и апеллирует в большей мере к спецификации течения, претерпел изменения и критерий негативного домена. В связи с данными об отсутствии специфичности других симптомов, он включает только два феномена — уменьшение эмоциональной выразительности (*diminished emotional expression*, снижение эмоциональной экспрессии) и абулию (*avolition*, безволие).

Таким образом, теоретические описания N. Andreasen и дихотомическая концепция T. Crow повели за собой целый ряд морфологических, патофизиологических, биохимических и генетических исследований, которые «позволили объяснить клинические феномены с современных... позиций субстратных мозговых нарушений» и «выступили в роли связующего звена между клиническим и нейробиологическим подходами при изучении шизофрении» (Мосолов С.Н., 2001). Вместе с промежуточной оценкой успехов фармакотерапии, они, в свою очередь, также простимулировали целенаправленную исследовательскую активность в отношении разработки новых фармакотерапевтических подходов и моделей комплексного лечения больных шизофренией.

Необходимо отметить, что конкретную базу для развития терапевтического направления заложили результаты конференции NIMH в связи с ее четко установленной областью соглашения — консенсусом по 11 основным пунктам, опубликованным в материалах статьи рабочей группы под руководством В. Kirkpatrick в журнале *Schizophrenia Bulletin* в 2006 г.

1. Негативные симптомы представляют собой отдельное показание для терапевтических назначений.

2. Негативные симптомы и когнитивные нарушения представляют собой отдельные домены. Аспекты взаимодействия и перекрытия этих доменов могут быть определены в будущем (отношения между когнитивными нарушениями и негативными симптомами подробно рассмотрены в статье Harvey et al., 2006), но текущая документация настаивает на разделении доменов.

3. Негативные симптомы имеют очевидную валидность как проявления болезни и представляют собой утрату или уменьшение нормальной психической функции.

4. Стойкие и клинически значимые негативные симптомы являются нерешенной терапевтической задачей в большинстве случаев. Обзор распространенности негативных расстройств является серьезной задачей, реализация которой позволит оценить объем необходимых лечебных вмешательств. Лонгитюдные исследования, которые могут представить информацию об устойчивости/персистенции негативных симптомов, являются особенно значимыми.

5. Проведение различий между первичными и вторичными негативными симптомами не является значимой задачей в ракурсе клинических испытаний препаратов для лечения негативных симптомов.

6. Парадигма дизайна клинических испытаний препаратов для терапии персистирующих негативных симптомов должна включать группу клинически стабильных пациентов, у которых негативные симптомы устойчивы на фоне лечения антипсихотическими препаратами. Образцом исследования в рамках данной парадигмы представляется двойное слепое плацебоконтролируемое исследование по сравнению параллельных групп, в которых предполагаемые способы лечения негативных симптомов назначаются в качестве дополнительной терапии, сопутствующей основному лечению с применением антипсихотика второго поколения.

7. Парадигма дизайна исследования должна учитывать, что назначаемый в качестве дополнительной терапии препарат не должен быть успешным в отношении широкого спектра антипсихотического действия, т.е. одновременно эффективным в купировании негативных и позитивных симптомов.

Если пациенты демонстрируют максимальный ответ на антипсихотическую терапию, то такая выборка пациентов является подходящей в рамках предлагаемой нами парадигмы. В таком варианте исследования преимущество влияния препарата на негативные симптомы может быть оценено в том случае, если спектр действия препарата был ограничен негативными симптомами, при том, что психоз и другие ведущие симптомы оставались стабильными и такими же, как на препарате сравнения.

Если экспериментальный препарат превосходит препарат сравнения по эффективности и перекрывает по спектру действия разные домены симптомов, включая негативные симптомы, то его претензия на преимущество в эффективности оправдана, однако регистрация показаний для назначения в отношении негативных симптомов проблематична по причине недостаточной специфичности.

8. Определение уровня клинически значимого эффекта для негативных симптомов требует дальнейшего рассмотрения.

9. Продолжительность клинического испытания варьируется в зависимости от цели исследования. Исследования по доказательству общей концепции могут быть короткими. Исследования, ориентированные

на выявление предварительных показателей эффективности, могут быть ограничены сроками 4–12 недель. Исследования, ориентированные на регистрацию препарата и показания, предполагают существенно более выраженную продолжительность (в диапазоне 6 мес.), для того чтобы стойкая эффективность могла быть задокументирована.

10. Согласно текущему состоянию вопроса, домен негативных симптомов включает состояние аффективного уплощения, алогию, асоциальность, ангедонию и абулию. Между этими симптомами имеются существенные взаимосвязи, но они могут базироваться на разных нейробиологических субстратах и соответственно определять разные терапевтические мишени. Структура взаимосвязей между этими симптомами и их прогностическая валидность требуют дальнейшего изучения.

11. Шкала оценки негативных симптомов (Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)) (Andreasen, 1982) является более предпочтительной, чем шкала для оценки позитивных и негативных симптомов (Positive and Negative Symptom Scale (PANSS)) (Kay et al., 1987), так как в ее структуре расписаны составляющие элементы каждого из негативных симптомов, т.е. содержательно раскрыты конструкты негативных симптомов. В то же время шкалы PANSS, SANS и, возможно, другие подходы к оценке негативных симптомов приветствуются для рассмотрения и использования в клинических испытаниях.

Последний пункт соглашения, с одной стороны, еще раз методологически уточнил формулировку концепции ожидаемых на том этапе исследований, а с другой — внес диссонанс и расширил границы изучения. Шкала SANS и критерии N. Andreasen очень четко определяли негативный домен, практически сепарируя его от когнитивных симптомов, в то время как шкала PANSS в субшкале негативных синдромов включала перекрытие негативного и когнитивного доменов (Н1 — притупленный аффект, Н2 — эмоциональная отгороженность, Н3 — обедненный раппорт, Н4 — пассивно-апатическая социальная отгороженность, Н5 — нарушения абстрактного мышления, Н6 — нарушения спонтанности и плавности диалога, Н7 — стереотипное мышление), как бы отсылая к теории Т. Crow о типах шизофрении, где тип II с преобладанием негативной симптоматики характеризовался выраженным нейрокогнитивным дефицитом. Кроме того, как отметил профессор D. Taylor (Лондонский Королевский колледж, Лондон, Великобритания), в шкале PANSS субшкала общей психопатологии вновь апеллирует к негативным симптомам, например в пунктах О13 — абулия и О16 — активное социальное избегание, а также, возможно, в пунктах О5 — манерность и позирование и О7 — моторная заторможенность.

Таким образом, благодаря пункту 11 искусственный консенсус NIMH стал утверждать не только на первый взгляд сугубо исследовательскую перспективу, предлагая приложить все усилия, чтобы научиться выявлять и лечить негативные симптомы, но и очень важную клиническую реальность — еще раз попытаться на-

читься лечить негативный тип шизофрении и шизофрению в целом.

В докладе профессора D. Taylor (Лондонский Королевский колледж, Лондон, Великобритания) прозвучали данные целого ряда заслуживающих внимания релевантных работ и метаанализов по проблемам терапии и оценки эффективности лечения негативных симптомов.

Метаанализ, целью которого являлось сравнение эффективности второго поколения антипсихотиков в терапии негативных симптомов шизофрении, показал, что большинство атипичных антипсихотиков достоверно эффективны в отношении негативных симптомов, но их эффективность является продуктозависимой и несколько меньшей в отношении всей симптоматики в целом (Darbà et al., 2013). Работа испанских ученых состояла из двух разделов — анализа двойных слепых рандомизированных клинических исследований, опубликованных на английском языке в ведущих базах данных Pubmed, The Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Proquest Health and Medical Complete, Science Citation Index Expanded и Current Contents Connect в период с 1966 по 2006 г., посвященных сравнению монотерапии атипичным антипсихотиком с плацебо (из 43 исследований отобрано по критериям включения 18 работ, терапия от 6 до 52 недель) и с галоперидолом (26 (10) исследований, 6–28 недель) на популяции 4000 пациентов. Оценка негативных симптомов в проанализированных работах проводилась с помощью шкал SANS, модифицированной версии SANS summary (сумма общих оценок субшкал SANS), субшкалы негативных симптомов PANSS (PANSS-N) и краткой психиатрической оценочной шкалы (Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)), в частности, фактора ретардации, определяемого суммой баллов по пунктам 3 (эмоциональная отгороженность), 13 (моторная заторможенность) и 16 (притупленный аффект). Результаты сравнения с плацебо указали на то, что отдельные атипичные антипсихотики эффективны в терапии негативных симптомов по сравнению с плацебо, хотя и сила эффекта является средней или низкой (значения статистического показателя силы эффекта *d* Кохена: амисульприд — 0,52, оланзапин — 0,43, зипрасидон — 0,46, рисперидон — 0,40, кветиапин — 0,36). Кроме того, метаанализ показал, что галоперидол оказался также эффективным в терапии негативной симптоматики в сравнении с плацебо, а также сравним по эффективности с кветиапином и превышает эффективность зотепина. Однако, амисульприд, зипрасидон, оланзапин и рисперидон являются более эффективными в отношении редукции негативных симптомов, чем галоперидол. Из всех исследованных атипичных антипсихотиков амисульприд и зипрасидон оказались наиболее эффективными. Сравнение антипсихотиков с галоперидолом продемонстрировало наличие лишь общей тенденции к их большей эффективности, за исключением кветиапина, который показал не эквивалентную, как в первой части метаанализа с плацебо, а даже меньшую его эффективность в сравнении с галоперидолом (Darbà et al., 2013).

Анализ 23 рандомизированных контролируемых исследований по оценке эффективности антидепрессантов группы СИОЗС (миртазапин, ребоксетин, миансерин, тразодон, ритансерин, циталопрам, флуоксетин, флувоксамин, пароксетин, сертралин) в качестве дополнительной терапии негативных симптомов шизофрении у 819 больных (из 455 публикаций пяти ведущих баз данных были отобраны 22 работы) показал статистически значимые различия в пользу антидепрессанта (SMD = -0,48) (Singh et al., 2010). Значение статистического показателя силы эффекта *d* Кохена составило 0,48, что соответствует уровню средней силы. Однако нужно отметить, что предыдущий метаанализ показал большую силу эффекта (SMD = -0,71) (Rummel et al., 2005). Антидепрессанты в качестве дополнительной терапии показывают не только статистическую значимость, но и демонстрируют клиническую, хотя до сих пор продолжается дискуссия на тему того, является ли редукция негативных симптомов шизофрении вторичной по отношению к коррекции собственно депрессивных расстройств. Ограничением метаанализа является отсутствие оценки работ по применению трициклических антидепрессантов, венлафаксина и ингибиторов MAO. Из рассмотренных в исследованиях препаратов группы СИОЗС наибольшую эффективность продемонстрировали флуоксетин, тразодон и ритансерин. При этом в трех из четырех работ по флуоксетину был показан отрицательный результат, и сила эффекта была ниже по сравнению с тразодоном и ритансерином (Singh et al., 2010). В работах по применению тразодона в сочетании с антипсихотиком указывается на его эффективность в отношении редукции тяжести негативных симптомов резидуальной шизофрении, в частности аффективного притупления, уплощения и алогии, а также безопасности применения тразодона и отсутствии эксацербации психоза на его фоне. Ритансерин, как антагонист 5-HT_{2c}-рецепторов, имеет дополнительный существенный антидофаминергический эффект, на который авторы ссылаются, объясняя активность препарата в отношении негативных симптомов шизофрении.

В моделях на животных было показано, что антагонисты альфа-2-адренергических рецепторов способны увеличивать дофаминергическую активность в префронтальной коре, снижение которой коррелирует с негативной симптоматикой при шизофрении. В метаанализе E.M. Hecht (2012) из Университета Майами было оценено влияние антагонистов альфа-2-адренергических рецепторов (миансерин, миртазапин) на негативные расстройства в качестве дополнения к основной терапии с помощью антагонистов D₂-рецепторов. Анализ восьми рандомизированных плацебоконтролируемых исследований из базы PubMed, включавших от 18 до 41 больных и продолжавшихся от 4 до 8 недель, показал разницу относительно редукции позитивных симптомов — 0,16 (95%, -0,30 до 0,62), негативных симптомов — 0,84 (95%, 0,17 до 1,51), по шкале общей психопатологии — 0,28 (95%, -0,08 до 0,64) и в целом — 0,80 (95%, 0,15 до 1,46), при этом улучшение в отношении негативных симптомов было независи-

мым от улучшения в рамках депрессивных расстройств, что было доказано данными шкалы для оценки депрессии Гамильтона (HDRS) в трех из пяти исследований. Выводы метаанализа указывают на то, что антагонисты альфа-2-адренергических рецепторов повышают эффективность антагонистов D₂-рецепторов в лечении шизофрении благодаря редукции негативной симптоматики (Hecht et al., 2012).

Учитывая гипотезу о роли антиоксидантов в патофизиологии шизофрении, метаанализ V. Singh и соавт. (2010) оценил шесть рандомизированных исследований из ведущих баз данных (PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL, PsycINFO и AMED) о влиянии гинкго и его дериватов в роли дополнительной терапии. Всего были проанализированы 466 случаев с применением гинкго и 362 случая с добавлением плацебо, при этом уровень симптомов до и после терапии оценивался по шкалам SANS, а также SAPS и BPRS. Статистически значимая разница (SMD = -0,50) свидетельствовала в пользу улучшения как по показателю общей симптоматики, так и по шкале негативных симптомов при хронической шизофрении (Singh et al., 2010).

Не менее интересным представляется исследование V. Levkovitz и соавт. (2010) по включению в терапию шизофрении полусинтетического антибиотика из группы тетрациклинов — миноциклина. Известно, что миноциклин применяется при ряде неврологических расстройств, оказывает влияние на дофаминергическую систему и ингибирует активность микроглии. Гипотеза о его потенциале в лечении шизофрении и влиянии на глутаматергическую систему через ингибирование синтетазы оксида азота, участвующего в процессах нейротрансмиссии, и препятствование развитию нейротоксичности, вызываемой окисью азота, была доказана в моделировании на животных. В двойном слепом рандомизированном плацебоконтролируемом исследовании приняли участие 70 пациентов с начальной стадией шизофрении. Всем пациентам была назначено лечение антипсихотиками (рисперидон, оланзапин, кветиапин или клозапин в дозе, эквивалентной 200–600 мг хлорпромазина в сутки) за 14 дней или менее до присоединения к терапии миноциклина в дозе 200 мг/сут. Негативные симптомы оценивались с помощью шкалы SANS, также проводилась оценка клиники, когнитивных функций и общего функционирования (шкала общего клинического впечатления — Clinical Global Impressions scale (CGI)). Миноциклин продемонстрировал хорошую переносимость, существенную эффективность в отношении негативных симптомов и общего функционирования, а также когнитивных, исполнительных функций, таких как рабочая память, переключаемость и планирование (Levkovitz et al., 2010).

Метаанализ S.P. Singh и соавт. (2011) был посвящен оценке эффективности модуляторов NMDA-рецепторов (D-серин, N-ацетилцистеин, глицин, саркозин). Из баз данных PubMed, Cochrane Library, EMBASE, CINAHL® и PsycINFO были отобраны 1253 случая по материалам 29 двойных слепых рандомизированных плацебоконтролируемых исследований. Было доказано, что эффек-

тивность модуляторов NMDA-рецепторов является не-большой по силе выраженности в отношении негативных симптомов ($SMD = -0,27$) и средней для общих симптомов ($SMD = -0,40$). Межгрупповое сравнение показало, что D-серин и N-ацетилцистеин оказывают средний по силе эффект в отношении негативных ($SMD = -0,53$ и $-0,45$ соответственно) и общих ($SMD = -0,40$ и $-0,64$) симптомов, а глицин ($SMD = -0,66$) и саркозин ($SMD = -0,41$) только для общих симптомов. Интересно, что в качестве дополнения к группе антипсихотиков, исключаящим клозапин, была обнаружена эффективность модуляторов NMDA-рецепторов ($SMD = -0,14$) и глицина ($SMD = -0,54$) в отношении позитивных симптомов D-серина ($SMD = -0,54$), N-ацетилцистеина ($SMD = -0,45$) и саркозина ($SMD = -0,39$) в отношении негативных симптомов и модуляторов NMDA-рецепторов ($SMD = -0,38$), D-серина ($SMD = -0,40$), глицина ($SMD = -1,12$), N-ацетилцистеина ($SMD = -0,64$) и саркозина ($SMD = -0,53$) для всех симптомов в целом. При комбинации с клозапином ни один из препаратов не продемонстрировал терапевтический потенциал, а глицин даже усугубил позитивные симптомы ($SMD = 0,56$). Таким образом, комбинация D-серина, N-ацетилцистеина и саркозина с антипсихотиками, за исключением клозапина, терапевтически более эффективна в отношении негативных симптомов и симптомов в целом при хронической шизофрении, чем монотерапия антипсихотиками, однако комбинация глицина с антипсихотиками, за исключением клозапина, способствует редукции позитивных и симптомов в целом, но ухудшает эффективность клозапина (Singh et al., 2011).

Двойное слепое плацебоконтролируемое исследование пациентов с резистентной шизофренией, проведенное D. de Lucena и соавт. (2009), оценивало эффективность комбинации мемантина (слабо не-селективного антагониста NMDA-рецепторов) в дозе 20 мг/сут и клозапина на протяжении 12 недель. По сравнению с плацебо мемантин продемонстрировал значимое улучшение состояния пациентов по общему баллу BPRS, субшкалам позитивных ($-1,38$) и особенно негативных симптомов ($-3,33$), баллу CGI (1,56), данным краткой шкалы для оценки психического состояния (Mini-Mental State Examination (MMSE)). Различий с плацебо по показателю экстрапирамидных симптомов по шкале Симпсона-Ангуса (Simpson-Angus Scale (SAS)) выявлено не было (de Lucena et al., 2009).

Учитывая, что некоторые избирательные антагонисты серотониновых рецепторов 5HT₃ (онданстерон) показали свою эффективность в отношении негативных симптомов, M.R. Khodaie-Ardakani и соавт. (2013) изучили влияние комбинации гранисетрона (1 мг 2 раза в сутки) с рисперидоном (до 6 мг/сут) по сравнению с плацебо в течение 8 недель у 38 пациентов со стабильной шизофренией. Группа с гранисетроном продемонстрировала значимое улучшение по субшкале для оценки негативных симптомов PANSS [$t(38) = 6,046$, среднее значение ($\pm 95\%$ ДИ) = 3,2 (1,8–3,7), $p < 0,001$] и по общему баллу [$t(38) = 4,168$, среднее значение (95% ДИ) = 3,2 (1,6–4,7), $p < 0,001$] по сравнению с плацебо. Однако в отношении позитивных и общих симптомов,

а также депрессивных симптомов по HDRS различий между гранисетроном и плацебо выявлено не было. Балл по шкале для оценки экстрапирамидных симптомов (Extrapyramidal symptom rating scale (ESRS)) значимо снизился в группе гранисетрона на 4-й неделе, но сравнялся с плацебо на 8-й неделе терапии. На основании полученных данных авторы делают вывод о том, что гранисетрон может влиять на первичные негативные симптомы у больных шизофренией (Khodaie-Ardakani et al., 2013).

Таким образом, было проведено много исследований по оценке статистической значимости эффективности влияния разных групп препаратов на негативные симптомы, но не менее важным остается вопрос клинической значимости.

Канадские ученые провели опрос 206 психиатров, чтобы уточнить мнение клиницистов, которые в ежедневной рутинной практике сталкиваются с пациентами, имеющими персистирующие негативные симптомы (Lutgens et al., 2013). 83% респондентов отметили высокую распространенность негативных симптомов, которые не отвечают достаточным образом на терапию. 46% отмечают у своих больных в большей мере нарушения социализации, 45% — абулию, 36% — уплощение аффекта, 44% считают частыми расстройствами ангедонию и 36% — алогию. 76% клиницистов считают, что они могут достоверно отличать проявления негативных симптомов и перекрывающих их симптомов депрессии и экстрапирамидных проявлений. 96,5% врачей уверены, что негативные симптомы оказывают основательное влияние на функциональный прогноз больных и наносят ущерб семье. При этом только 43% считают необходимым регулярно оценивать негативные симптомы у своих больных и 30% делают это, так как 50% врачей считают, что главной мишенью терапии являются позитивные симптомы, а их выраженность и отсутствие эффекта лечения непосредственно связаны с формированием негативных симптомов. Только 13,5% опрошенных канадских психиатров считают, что второе поколение атипичных антипсихотиков эффективно у 50–74% больных, и лишь 5,3% отмечают, что они очень эффективны. 48% клиницистов уверены, что антидепрессанты неэффективны в терапии негативных симптомов (эффективны только у 11–24% больных или слабо эффективны у 25–49%). 60% психиатров считают, что когнитивно-поведенческая терапия (КБТ) слабо эффективна у 25–49%, и лишь 17% уверены, что КБТ эффективна или даже очень эффективна (Lutgens et al., 2013).

Можно сделать вывод о том, что до сих пор невелика трансляция результатов исследования в клиническую практику. Хотя негативные симптомы считаются в среде практикующих врачей важным фактором формирования плохого прогноза функционирования больных, что доказывают исследования по сравнению негативного домена с другими клиническими измерениями (Rabinowitz et al., 2012), негативные симптомы недостаточно распознаются, прицельно не оцениваются клиницистами, не попадают в фокус отдельных мишеней для терапии, т.е. терапевтическая тактика остается прежней.

Говоря о необходимости повышения качества функционирования пациентов, заведующий отделением психиатрии Университетской клиники г. Клермон-Ферран, Франция, профессор Pierre-Michel Llorca расставил акценты в своем докладе на тех феноменах и факторах, которые имеют не только и не столько клиническое, сколько субъективное значение для пациента и его близких.

В реальности симптоматическая ремиссия при шизофрении не всегда подразумевает существенное улучшение функционирования пациента во всех сферах его жизни, как утверждают А. Karow и коллеги из рабочей группы по ремиссиям при шизофрении (2012). В рамках рабочего проекта EGOFORS (Европейская группа по функциональным исходам и ремиссиям при шизофрении) изучались психопатологическая симптоматика (PANSS), уровень функционирования (FROGS (Functional Remission of General Schizophrenia Scale) — шкала оценки функциональной ремиссии общей шизофрении; GAF (The Global Assessment of Functioning) — шкала глобального функционирования), и субъективное благополучие (SWN-K (The subjective well-being under neuroleptic scale) — шкала оценки субъективного благополучия на фоне приема нейролептиков). Поперечное исследование 131 пациента с шизофренией на стадии симптоматической ремиссии выявило, что в соответствии с критериями N. Andreasen 58 больных характеризовались высоким уровнем функционирования (Karow et al., 2012). При этом из их числа 40% больных не испытывали интереса к эмоциональной стороне отношений, 30% не вернулись к профессиональной деятельности, 20% имели низкий уровень бытового функционирования, 11% — низкий уровень асертивности в контексте социальных отношений (снижение способности человека не зависеть от внешних влияний и оценок, самостоятельно регулировать собственное поведение и отвечать за него) (Karow et al., 2012).

Еще один раздел работы в рамках проекта EGOFORS включал перекрестное исследование, целью которого явилось изучения влияния различных клинических доменов на функционирование больных шизофренией и его различные составляющие (Llorca et al., 2012). Данные, полученные от когорты из 296 пациентов с шизофренией, состояние которых оценивалось с применением шкал PANSS, FROGS, SWN-K, QLS, подвергались многофакторному статистическому анализу и анализу с помощью метода математического моделирования с латентными переменными (в качестве латентной переменной был взят показатель функционирования больных, в качестве показателей — подуровни шкал FROGS, SWN-K, QLS, а в качестве экзогенной переменной — симптоматика, продолжительность нелеченого психоза и уровень образования). Среди пяти клинических дименсий по шкале PANSS (позитивные симптомы, негативные симптомы, когнитивные нарушения, тревога/депрессия и возбуждение) негативная и когнитивная дименсии опосредованно через латентную переменную функционирования продемонстрировали высокие показатели корреляции с тремя дименсиями по шкале FROGS — повседневная

жизнь, социальное функционирование и лечение — и подуровнями шкалы QLS (межличностные отношения, общий объект, производительная активность). Показатель образовательного уровня положительно коррелировал с уровнем функционирования, но не с показателем продолжительности нелеченого психоза. Авторы подчеркивают, что негативные симптомы отрицательно влияют на функционирование больных преимущественно в аспектах социализации и межличностных отношений, что является мишенью для соответствующей терапевтической коррекции (Llorca et al., 2012).

Отдельный интерес представляет работа P. Milev и соавт. (2005), которая была посвящена не только исследованию влияния нейрокогнитивного дефицита на прогноз заболевания, но и изучению вопроса о том, имеет ли влияние тяжесть негативных симптомов на прогноз и функционирование больных шизофренией вне зависимости от показателей нейрокогнитивного домена. Авторы разработали развернутую батарею когнитивных тестов и оценки клинического состояния и проспективно исследовали 99 пациентов, начиная с первого эпизода психоза и в катамнезе в течение периода времени, равного в среднем 7 годам. Показатели вербальной памяти, скорости обработки информации и внимания, а также тяжесть негативных симптомов продемонстрировали свою прогностическую значимость. Общее психосоциальное функционирование предопределялось негативной симптоматикой и параметрами нарушения внимания. Показатель вербальной памяти был оценен как значимый предиктор степени нарушения в вопросах проведения досуга. Нарушение межличностных отношений предопределялись негативными симптомами и показателями памяти, в то время как внимание и негативные симптомы были значимыми факторами, определяющими сложности трудоустройства. Авторы сделали вывод о том, что многие аспекты прогноза объясняются не независимыми факторами, а в большей мере перекрытием переменных когнитивного и негативного домена. Однако степень выраженности негативных симптомов была одним из доказанных предикторов нарушенного общего психосоциального функционирования, который следовал только лишь за показателем внимания как первого важного фактора прогноза. Ученые указывают на то, что вербальная память, скорость обработки информации и внимание являются важными потенциальными мишенями для психосоциальных интервенций, которые могут позволить уменьшить выраженность негативных и когнитивных нарушений и улучшить общий прогноз функционирования больных (Milev et al., 2005).

Некоторые работы с небольшими выборками пациентов указывают на взаимосвязь мотивационного дефицита и функционального прогноза у больных шизофренией (Foussias et al., 2011; Fervaha, Foussias et al., 2013). G. Foussias и соавт. (2011) утверждают, что дефицит мотивации является центральным компонентом среди негативных симптомов шизофрении. Отсутствие мотивации в 74% случаев оказывает влияние на функционирование больных и является предиктором

прогноза. G. Fervaha, G. Foussias и соавт. (2013) новыми работами подтверждают, что такие негативные симптомы как отсутствие мотивации или апатия (шкала для оценки апатии, клиническая версия, Apathy Evaluation Scale, Clinical Version (AES-C)) тесно связаны с функциональным прогнозом и влияют на течение заболевания у пациентов на начальной стадии болезни.

G. Fervaha, O. Agid и соавт. (2013) изучали субъективные показатели самочувствия и удовлетворенности качеством жизни у 1437 пациентов с хронической шизофренией, которые принимали участие в исследовании клинической эффективности антипсихотической терапии Clinical Antipsychotic Trial of Intervention Effectiveness (CATIE). Результаты анализа данных показали, что клинические симптомы оказывают неблагоприятное влияние на субъективное ощущение благополучия, при этом симптомы депрессии были наиболее выраженным индикатором неудовлетворенности жизнью, которая в свою очередь коррелировала с наихудшим психосоциальным функционированием, наиболее выраженным симптомами тревоги, апатии и побочными эффектами от приема лекарств. Таким образом, симптомы апатии и отсутствия мотивации у пациентов связаны с субъективным ощущением неудовлетворенности жизнью (Fervaha, Agid et al., 2013).

В своей следующей работе рабочая группа под руководством G. Fervaha (2013) показала, что нарушения мотивации у больных шизофренией связаны с затруднением рассчитывать затрачиваемые усилия в требующих решения и сопряженных с вознаграждением заданиях. По сравнению со здоровыми, в условиях, когда большие усилия вознаграждались большим денежным эквивалентом, больные шизофренией делали выбор в пользу затраты меньших усилий. Сложности побуждения мотивационной активности также были сопряжены с фактором импульсивности. Авторы предлагают учитывать полученные данные при разработке терапевтических интервенций в отношении мишени мотивационного дефицита (Fervaha, Graff-Guerrero et al., 2013).

Перекрестное ретроспективное мультицентровое исследование с участием 1704 больных шизофренией, шизофрениформным и шизоаффективным расстройствами, получающих антипсихотическую терапию в режиме амбулаторного лечения, показало, что у 57,6% пациентов отмечаются те или иные негативные симптомы, в том числе 12,9% являются первичными (Vobes et al., 2010). Наиболее часто представленными в клинике негативными симптомами были социальная отгороженность (45,8%), эмоциональная отгороженность (39,1%), бедный раппорт (35,8%) и притупленный аффект (33,1%). Наблюдавшиеся негативные симптомы (1 — притупленный аффект, 2 — эмоциональная отгороженность, 3 — бедный раппорт, 4 — социальная отгороженность, 5 — вербальная беглость) четко коррелировали с фактором мужского пола (симптом 4), возраста старше 40/45 лет (женщины и мужчины, симптомы 1, 2, 4), со статусом вне брака (симптомы 2–4), безработицей (симптомы 3, 4), более высоким показателем по шкале общего клинического впечатления (CGI) и общим баллом PANSS

(симптомы 1–5), более низким уровнем по субшкале позитивных симптомов PANSS (симптомы 1, 3), продолжительностью лечения более 52 недель (симптомы 1–3, 5) и высокой дозой антипсихотического препарата (симптом 2). Авторы подчеркивают, что наибольшее отрицательное воздействие, которое оказывают негативные симптомы в связи с нарушением социального взаимодействия, формируется в отношении аспектов трудоустройства (Vobes et al., 2010). Как добавил в своем докладе профессор P.-M. Llorca, такие негативные симптомы, как притупленный аффект и социальная отгороженность, определяют общий социальный прогноз, а недостаток спонтанности коррелирует с показателями повседневного функционирования.

Двумя десятилетиями раньше группа под руководством J.S. Brekke (1993) из Университета Южной Калифорнии Лос-Анджелеса изучала взаимосвязь между психосоциальным функционированием (показатели функционирования на работе, социального функционирования, жизненной ситуации) и субъективным опытом (показатели самооценки, удовлетворенности жизнью, субъективного дистресса) у 193 больных шизофренией. Многофакторный анализ позволил выявить два основных феномена. Первый описывает модель психосоциального функционирования, которую можно определить как ассоциированные с болезнью переменные (симптоматика и внутриспихический дефицит) и переменные функционального статуса (ситуация на работе, в социуме, в жизни). Вторая важная находка — двухуровневая модель, связывающая психосоциальное функционирование и субъективный опыт. Модель указывает на первичную и глубокую взаимосвязь между ассоциированными с болезнью переменными и субъективным опытом и вторичную, менее выраженную связь между показателями социального функционирования и субъективным опытом. Так, между собой четко коррелируют показатели функционирования (трудоустройство, ситуация в социуме и в жизни), негативные симптомы и самооценка. Ученые отмечают, что субъективный опыт больных представляется очень важным для понимания болезни и ее лечения, а интервенции, направленные на редукцию негативных симптомов и коррекцию указанных переменных функционирования, могут улучшить субъективные ощущения жизни (Brekke et al., 1993).

Как показывает работа D. Ukpong (2012), негативные симптомы являются одним из основных факторов, определяющих бремя и дистресс у родственников пациентов, в частности такие клинические реальности, как ангедония, затруднения в социализации и притупленный аффект, оказались четким предиктором тяжести бремени (интервью для оценки бремени Зарита, Zarit Burden Interview (ZBI)) у 101 родственника и опекуна больных шизофренией. Высокий уровень психологического дистресса у лиц, осуществляющих заботу о больных шизофренией, оцененный по опроснику общего здоровья (General Health Questionnaire (GHQ-30)), коррелировал с такими симптомами, как нарушение внимания и абulia. Высокий уровень бремени у опекунов коррелиро-

вал с факторами безработицы и низким уровнем образования у опекуна, а высокий уровень эмоционального дистресса — с фактором женского пола больных и их низким образовательным уровнем. Работа показала важность включения коррекционных и образовательных интервенций для родственников и опекунов в общую программу лечебных мероприятий для больных шизофренией (Ukrong et al., 2012).

В своем докладе профессор Р.-М. Llorca упомянул очень важную и интересную статью под названием «Негативные симптомы и эмоции при шизофрении», опубликованную доктором J.K. Bouricuis в *Schizophrenia Bulletin* в 1989 г. В ней автор описывает случай больного шизофренией и его поэзию через призму его негативной симптоматики и субъективных эмоциональных переживаний. Ниже представлен фрагмент стихотворения, содержание которого интерпретируется как проявления симптомов алогии и абулии в субъективном контексте больного (пер. Д.А. Смирнова).

Stuck in my thinking, brain
paralyzed between fear and
love.
Stuck on you. Stuck between
thelast word and the next.
Stuck by confusion, the
inability to proceed any further
in understanding or speech.
Oh well, I'm just stuck again.

Застрял в моих мыслях, мозг
онемел между страхом и любовью.
Застрял на тебе. Застрял между
последним и следующим словом.
Застрял путаницей,
не способен двинуться дальше
в понимании или высказывании
слова.
Ну что ж, я всего лишь застрял
снова.

Профессор подчеркнул, что внимательное отношение к тому, что говорят сами больные и члены их семей, а также творчество больных и их интерпретации своего состояния являются не менее важными аспектами для детального изучения с целью формирования верной и мишень-ориентированной тактики терапевтических вмешательств.

Доклад профессора X. Amador из Государственного университета Нью-Йорка, США, был посвящен актуальным аспектам способов оценки негативных симптомов и важности феноменов нарушенного инсайта или анозогнозии (отрицания факта болезни) и дефицита мотивации у больных шизофренией. По мнению профессора, именно эти два негативных симптома являются наиболее значимыми предикторами нарушения функционирования, так как влияют на отношения больных с медицинскими работниками, членами семей, работодателями, — «те стеклянные стены», которые отделяют больных от окружающего мира.

Больные шизофренией игнорируют дефицитарные нарушения, которые возникают у них в связи с болезнью, и неблагоприятный эффект, который болезнь оказывает на их жизнь. Недостаток осознания болезни является частью феноменологии шизофрении, отражается в ее патофизиологии и вносит свой вклад в нарушение комплаенса при терапии этих пациентов (Amador et al., 1991). Доказательства свидетельствуют в пользу того, что нарушение осознания факта болезни в большей мере отражают собственно манифестацию психоза подобно анозогнозии при инсульте, а не ко-

пинг-стратегию пациента. В исследованиях показано, что недостаточный инсайт коррелирует с повышением частоты обострений, числа недобровольных госпитализаций, плохим психосоциальным функционированием и неблагоприятным течением болезни. Устойчивый дефицит осознания болезни был признан симптомом шизофрении в DSM-IV-TR.

Несмотря на то что были доказаны корреляции дефицита мотивации и функционального прогноза больных, а мотивация рассматривалась как важный опосредующий фактор, связывающий нейрокогниции и психосоциальное функционирование, мотивационный дефицит недостаточно адекватно оценивался с помощью SANS и PANSS, в связи с чем была разработана отдельная шкала внутренней мотивации для исследования шизофрении (Intrinsic Motivation Inventory for Schizophrenia Research (IMI-SR)) (Choi et al., 2010). Она позволяет оценить центральные мотивационные структуры, выделенные в рамках теории Селф-детерминизма (выполнение когнитивных задач, усвоение навыков, соблюдение режима лечения (терапевтический комплаенс) и результат реабилитации). В исследовании по валидации шкалы принимали участие 58 больных шизофренией, находившихся на амбулаторном лечении и проходивших курс когнитивной реабилитации, 15 больных со стабильной шизофренией и 22 здоровых. Шкала продемонстрировала хорошую внутреннюю логику, последовательность ($\alpha = 0,92$) и тест-ретестовую надежность (внутриклассовая корреляция = 0,77). 24 пункта опросника были сведены в три основных домена, соответствующих фокусам мотивации в терапевтическом аспекте: интерес/наслаждение, осуществление выбора, ценность/полезность. Важным преимуществом шкалы является возможность с помощью нее оценить тех больных, у которых наступает и не наступает улучшение в отношении когнитивных задач, актуальных обучающих упражнений, разделить высокую и низкую степени участия в терапии и собственно продемонстрировать чувствительность изменений мотивации в ответ на вариации интервенций. Шкала IMI-SR представляется важным инструментом, который рекомендуется использовать в протоколах ведения больных в рамках курса когнитивной реабилитации и программ психосоциальной реабилитации (Choi et al., 2010).

Таким образом, такие негативные симптомы, как дефицит осознания болезни (снижение критики) и дефицит мотивации, требуют прицельного внимания как при разработке программы терапевтических мероприятий, так и при проведении оценки их эффективности. Профессиональное внимание к этим симптомам может помочь пациентам «продвинуться сквозь стеклянные стены навстречу миру».

Доклад профессора Philip Tibbo из Университета Далхаузи, Канада, был посвящен новым терапевтическим разработкам и моделям фармакологического лечения негативных симптомов. Прежде всего, он отметил, что современные антипсихотики неэффективны в отношении негативных симптомов по сравнению с их эффективностью относительно продуктивных расстройств.

По данным R. Tandon (2010), антипсихотики неэффективны в отношении первичных негативных симптомов, редуцируют вторичные негативные относительно позитивных симптомов и провоцируют вторичные относительно экстрапирамидных расстройств.

Второе важное сообщение было посвящено глутаматовой теории шизофрении. Известно, что высвобождение глутамата у пациентов на ранней стадии шизофрении, в продромальный период повышено, в то время как при хронификации отмечается снижение содержания глутамата (передняя часть поясной извилины), что подтверждает факт о дисфункции в системе глутаматовой нейромедиации и ее изменениях на разных стадиях болезни (Théberge et al., 2003), а препараты, влияющие на NMDA-рецепторы (глицин, D-серин, D-аланин, D-циклосерин, саркозин), в комбинации с антипсихотиками более эффективны в отношении редукции негативных симптомов.

В настоящее время целый ряд новых препаратов находятся на II и III стадиях клинических испытаний (ингибиторы обратного захвата глицина (битопертин, Roche; молекула AMG-747, Amgen), агонисты метаболитных глутаматовых рецепторов типа 2/3 (MGLuR_{2/3}) (молекула LY2140023 (помаглуметад метионил), Lilly), позитивные аллостерические модуляторы метаболитных глутаматовых рецепторов типа 2 (MGLuR₂) (молекула JNJ-40411813 (ADX-71149), J&J/Addex), ГАМКергический антипсихотик (молекула CYP-1020, BioLineRx), психостимуляторы (Vivanse (лиздексамфетамин), Shire), агонисты альфа-7 никотиновых ацетилхолинэргических ($\alpha 7$ nACh) рецепторов (ТС-5619, Targacept; EVP-6124, EnVivo). Дизайны исследований ТС-5619, битопертина, и JNJ-40411813 (ADX-71149) ориентированы на показание негативных симптомов.

Один из новейших подходов в рамках глутаматовой гипотезы шизофрении — это ингибирование обратного захвата глицина. Повышение его концентрации в синаптической щели приводит к повышению связывания глицина с NMDA-рецепторами, через которые увеличивается синаптический эффект глутамата. Так, например, дизайн исследования битопертина отражает важные критерии включения: выраженность негативных симптомов (более 40/84 по субшкале негативных симпто-

мов PANSS и дезорганизация мышления, когнитивных функций), незначительная выраженность позитивных симптомов (менее 28/48 по субшкале позитивных симптомов PANSS, балл 4 не более чем для двух из пунктов P1, P3, P6, G9 и отсутствие оценки в 5 баллов), отсутствие депрессивных симптомов, стабильный уровень экстрапирамидной симптоматики. Эти критерии позволяют избежать выявления «псевдоспецифичности», т.е. влияния изменений позитивных симптомов на уровень негативных симптомов, минимизировать вклад за счет изменения экстрапирамидной симптоматики и оценить чувствительность относительно изменений именно негативных симптомов. Битопертин в дозировке 10 и 30 мг/сут эффективен в отношении негативных расстройств, по сравнению с плацебо, а в дозировке 60 мг не имеет отличий от плацебо, что требует дальнейшего изучения. Результаты остальных испытаний планируют получить к концу 2013 и в 2014 г.

Несмотря на развитие теоретических моделей в отношении психопатологии и нейробиологии негативных симптомов, разработку инструментария для их оценки, проблема эффективности терапии дефицитарных расстройств до сих пор далека от разрешения. Одна из последних работ ученых из университетов Питтсбурга и Гарварда, отражающая результаты двухлетнего исследования эффективности терапии когнитивных функций (Cognitive Enhancement Therapy), заслуживает внимания, так как демонстрирует значимые улучшения в отношении негативных симптомов (повышение мотивации, упорядочение и повышение активности мышления, расширение спектра когнитивных стратегий, формирование более здорового режима дня, уменьшение социальной изоляции) у больных, проходивших курс когнитивной психотерапии и реабилитационных мероприятий (Eack et al., 2013). Учитывая сложности успехов фармакотерапии, в рамках комплексного подхода к лечению негативных симптомов и шизофрении в целом на сегодняшнем этапе развития медицины необходимо правильно оценивать состояние вопроса и обращаться к психотерапевтическим и реабилитационным интервенциям, а также уделять внимание направлению поддерживающей терапии и работать в образовательном ключе как с больными, так и с людьми, которые оказывают им помощь.

ЛИТЕРАТУРА

1. Мосолов С.Н. Шкалы психометрической оценки симптоматики шизофрении и концепция позитивных и негативных расстройств. — М.: Новый цвет, 2001. — 240 с.
2. Amador X.F., Strauss D.H., Yale S.A., Gorman J.M. Awareness of illness in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1991. — Vol. 17. — № 1. — P. 113–132.
3. Andreasen N.C. Negative symptoms in schizophrenia: definition and reliability // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 1982. — Vol. 39. — P. 784–788.
4. Andreasen N.C., Nopoulos P., O'Leary D.S. et al. Defining the phenotype of schizophrenia: cognitive dysmetria and its neural mechanisms // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 46. — № 7. — P. 908–920.
5. Baaré W.F., Hulshoff Pol H.E., Hijman R. et al. Volumetric analysis of frontal lobe regions in schizophrenia: relation to cognitive function and symptomatology // *Biol. Psychiatry.* — 1999. — Vol. 45. — № 12. — P. 1597–1605.
6. Bleuler E. Dementia praecox or the group of schizophrenias. — N.Y.: International Universities Press, 1950. (Bleuler E. Dementia praecox oder Gruppe der Schizophrenien. — Deuticke, Leipzig, 1911).
7. Bobes J., Arango C., Garcia-Garcia M., Rejas J. CLAMORS Study Collaborative Group. Prevalence of negative symptoms in outpatients with schizophrenia spectrum disorders treated with antipsychotics in routine clinical practice: findings

- from the CLAMORS study // *J. Clin. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 71. — № 3. — P. 280–286.
8. Bouricius J.K. Negative symptoms and emotions in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1989. — Vol. 15. — № 2. — P. 201–208.
 9. Brekke J.S., Levin S., Wolkon G.H., Sobel E., Slade E. Psychosocial functioning and subjective experience in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1993. — Vol. 19. — № 3. — P. 599–608.
 10. Choi J., Mogami T., Medalia A. Intrinsic motivation inventory: an adapted measure for schizophrenia research // *Schizophr. Bull.* — 2010. — Vol. 36. — № 5. — P. 966–976.
 11. Coyle T. Glutamate and schizophrenia: beyond the dopamine hypothesis // *Cell. Mol. Neurobiol.* — 2006. — Vol. 26. — № 4–6. — P. 365–384.
 12. Crow T.J. Brain changes and negative symptoms in schizophrenia // *Psychopathology.* — 1995. — Vol. 28. — № 1. — P. 18–21.
 13. Crow T.J. Positive and negative schizophrenic symptoms and the role of dopamine // *Br. J. Psychiatry.* — 1980. — Vol. 137. — P. 383–386.
 14. Darbà J., Minoves A., Rojo E., Jimenez F., Rejas J. Efficacy of second-generation antipsychotics in the treatment of negative symptoms of schizophrenia: a meta-analysis of randomized clinical trials // *Rev. Psiquiatr. Salud. Ment.* — 2011. — Vol. 4. — № 3. — P. 126–143.
 15. Davis K.L., Kahn R.S., Ko G., Davidson M. Dopamine in schizophrenia: a review and reconceptualization // *Am. J. Psychiatry.* — 1991. — Vol. 148. — № 11. — P. 1474–1486.
 16. De Lucena D., Fernandes B.S., Berk M. et al. Improvement of negative and positive symptoms in treatment-refractory schizophrenia: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial with memantine as add-on therapy to clozapine // *J. Clin. Psychiatry.* — 2009. — Vol. 70. — № 10. — P. 1416–1423.
 17. Donohoe G., Morris D.W., De Sanctis P. et al. Early visual processing deficits in dysbindin-associated schizophrenia // *Biol. Psychiatry.* — 2008. — Vol. 63. — № 5. — P. 484–489.
 18. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, Fifth edition (DSM-V™) / American Psychiatric Association, 2013. — 991 p.
 19. Eack S.M., Meshulam-Gately R.I., Greenwald D.P. et al. Negative symptom improvement during cognitive rehabilitation: results from a 2-year trial of Cognitive Enhancement Therapy // *Psychiatry Res.* — 2013. — Vol. 209. — № 1. — P. 21–26.
 20. Fervaha G., Agid O., Takeuchi H. et al. Clinical determinants of life satisfaction in chronic schizophrenia: Data from the CATIE study // *Schizophr. Res.* 2013. — pii: S0920-9964(13)00568-9. doi: 10.1016/j.schres.2013.10.021. [Epub ahead of print].
 21. Fervaha G., Graff-Guerrero A., Zakzanis K.K. et al. Incentive motivation deficits in schizophrenia reflect effort computation impairments during cost-benefit decision-making // *J. Psychiatr. Res.* — 2013. — Vol. 47. — № 11. — P. 1590–1596.
 22. Fervaha G., Foussias G., Agid O., Remington G. Amotivation and functional outcomes in early schizophrenia // *Psychiatry Res.* — 2013. — Vol. 210. — № 2. — P. 665–668.
 23. Foussias G., Mann S., Zakzanis K.K. et al. Prediction of longitudinal functional outcomes in schizophrenia: the impact of baseline motivational deficits // *Schizophr. Res.* — 2011. — Vol. 132. — № 1. — P. 24–27.
 24. Harvey P.D., Koren D., Reichenberg A., Bowie C.R. Negative symptoms and cognitive deficits: What is the nature of their relationship? // *Schizophr. Bull.* — 2006.
 25. Hecht E.M., Landy D.C. Alpha-2 receptor antagonist add-on therapy in the treatment of schizophrenia; a meta-analysis // *Schizophr. Res.* — 2012. — Vol. 134. — № 2–3. — P. 202–206.
 26. Iizuka Y., Sei Y., Weinberger D.R., Straub R.E. Evidence that the BLOC-1 protein dysbindin modulates dopamine D2 receptor internalization and signaling but not D1 internalization // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — № 45. — P. 1239–12395.
 27. Janzarik W. Basic dynamic states in endogenous psychoses, with special reference to the pharmacotherapy of depressive states // *Can. Psychiatr. Assoc. J.* — 1959. — Vol. 4. — P. 195–197.
 28. Karow A., Moritz S., Lambert M. et al; EGOFOR Initiative. Remitted but still impaired? Symptomatic versus functional remission in patients with schizophrenia // *Eur. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 27. — № 6. — P. 401–405.
 29. Kay S.R., Fiszbein A., Opler L.A. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1987. — Vol. 13. — P. 261–276.
 30. Keefe R.S., Harvey P.D., Lenzenweger M.F. et al. Efficacy and extrapyramidal side-effects of the new antipsychotics olanzapine, quetiapine, risperidone, and sertindole compared to conventional antipsychotics and placebo: a meta-analysis of randomized controlled trials // *Schizophr. Res.* — 1999. — Vol. 35. — P. 51–68.
 31. Khodaie-Ardakani M.R., Seddighi S., Modabbernia A. et al. Granisetron as an add-on to risperidone for treatment of negative symptoms in patients with stable schizophrenia: randomized double-blind placebo-controlled study // *J. Psychiatr. Res.* — 2013. — Vol. 47. — № 4. — P. 472–478.
 32. Kim D.W., Shim M., Kim J.I. et al. Source Activation of P300 Correlates with Negative Symptom Severity in Patients with Schizophrenia // *Brain. Topogr.* — 2013. [Epub ahead of print].
 33. Kirkpatrick B., Fenton W.S., Carpenter W.T. Jr., Marder S.R. The NIMH-MATRICES consensus statement on negative symptoms // *Schizophr. Bull.* — 2006. — Vol. 32. — № 2. — P. 214–219.
 34. Kraepelin E. Dementia praecox and paraphrenia. — Edinburgh, UK: E. & S. Livingston, 1919.
 35. Kvalo M., McKellar H., Arguello P.A. et al. A mutation in mouse Disc1 that models a schizophrenia risk allele leads to specific alterations in neuronal architecture and cognition // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2008. — Vol. 105. — № 19. — P. 7076–7081.
 36. Levkovitz Y., Mendlovich S., Riwkes S. et al. A double-blind randomized study of minocycline for the treatment of negative and cognitive symptoms in early-phase schizophrenia // *J. Clin. Psychiatry.* — 2010. — Vol. 71. — № 2. — P. 138–149.
 37. Li D., Collier D.A., He L. Meta-analysis shows strong positive association of the neuregulin 1 (NRG1) gene with schizophrenia // *Hum. Mol. Genet.* — 2006. — Vol. 15. — № 12. — P. 1995–2002.
 38. Llorca P.M., Blanc O., Samalin L., Bosia M., Cavallaro R. EGOFOR Initiative. Factors involved in the level of functioning of patients with schizophrenia according to latent variable modeling // *Eur. Psychiatry.* — 2012. — Vol. 27. — № 6. — P. 396–400.
 39. Lutgens D., Lepage M., Manchanda R., Malla A. Persistent negative symptoms in schizophrenia: survey of Canadian

- psychiatrists // *International Psychiatry*. — 2013. — Vol. 10. — № 3. — P. 69–72.
40. Milev P., Ho B.C., Arndt S., Andreasen N.C. Predictive values of neurocognition and negative symptoms on functional outcome in schizophrenia: longitudinal first-episode study with 7-year follow-up // *Am. J. Psychiatry*. — 2005. — Vol. 162. — № 3. — P. 495–506.
 41. Mueser K.T., Douglas M.S., Bellack A.S., Morrison R.L. Assessment of enduring deficit and negative symptom subtypes in schizophrenia // *Schizophr. Bull.* — 1991. — Vol. 17. — № 4. — P. 565–582.
 42. Mwangisiya T.E., Wang Z., Tao H. et al. The diminished interhemispheric connectivity correlates with negative symptoms and cognitive impairment in first-episode schizophrenia // *Schizophr. Res.* — 2013. — Vol. 150. — № 1. — P. 144–150.
 43. Olney J.W., Farber N.B. Glutamate receptor dysfunction and schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1995. — Vol. 52. — № 12. — P. 998–1007.
 44. Potkin S.G., Alva G., Fleming K. et al. A PET study of the pathophysiology of negative symptoms in schizophrenia. Positron emission tomography // *Am. J. Psychiatry*. — 2002. — Vol. 159. — № 2. — P. 227–237.
 45. Rummel C., Kissling W., Leucht S. Antidepressants as add-on treatment to antipsychotics for people with schizophrenia and pronounced negative symptoms: a systematic review of randomized trials // *Schizophr. Res.* — 2005. — Vol. 80. — № 1. — P. 85–97.
 46. Salles M.J., Hervé D., Rivet J.M. et al. Transient and rapid activation of Akt/GSK-3 β and mTORC1 signaling by D3 dopamine receptor stimulation in dorsal striatum and nucleus accumbens // *J. Neurochem.* — 2013. — Vol. 125. — № 4. — P. 532–544.
 47. Schneider M., Van der Linden M., Menghetti S. et al. Predominant negative symptoms in 22q11.2 deletion syndrome and their associations with cognitive functioning and functional outcome // *J. Psychiatr. Res.* — 2013. — pii: S0022-3956(13)00327-0. doi: 10.1016/j.jpsychires.2013.10.010. [Epub ahead of print].
 48. Singh S.P., Singh V., Kar N., Chan K. Efficacy of antidepressants in treating the negative symptoms of chronic schizophrenia: meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. — 2010. — Vol. 197. — № 3. — P. 174–179.
 49. Singh S.P., Singh V. Meta-analysis of the efficacy of adjunctive NMDA receptor modulators in chronic schizophrenia // *CNS Drugs*. — 2011. — Vol. 25. — № 10. — P. 859–885.
 50. Snyder M.A., Gao W.-J. NMDA hypofunction as a convergence point for progression and symptoms of schizophrenia *Front // Cell. Neurosci.* — 2013. — Vol. 7. — P. 31.
 51. Strauss J.S., Carpenter W.T., Bartko J.J. An approach to the diagnosis and understanding of schizophrenia: part III. speculations on the processes that underlie schizophrenic symptoms and signs // *Schizophr. Bull.* — 1974. — Vol. 11. — P. 61–75.
 52. Tamminga C.A., Buchanan R.W., Gold J.M. The role of negative symptoms and cognitive dysfunction in schizophrenia outcome // *Int. Clin. Psychopharmacol.* — 1998. — Vol. 3. — P. 21–26.
 53. Tamminga C. Glutamatergic aspects of schizophrenia // *Br. J. Psychiatry*. — 1999. — Vol. 37. — P. 12–15.
 54. Tandon R., Greden J.F. Cholinergic hyperactivity and negative schizophrenic symptoms. A model of cholinergic/dopaminergic interactions in schizophrenia // *Arch. Gen. Psychiatry*. — 1989. — Vol. 8. — P. 745–753.
 55. Tandon R., Nasrallah H.A., Keshavan M.S. Schizophrenia, «just the facts 5». Treatment and prevention. Past, present, and future // *Schizophr. Res.* — 2010. — Vol. 122. — № 1–3. — P. 1–23.
 56. Taya S., Shinoda T., Tsuboi D. et al. DISC1 regulates the transport of the NUDEL/LIS1/14-3-3epsilon complex through kinesin-1 // *J. Neurosci.* — 2007. — Vol. 27. — № 1. — P. 15–26.
 57. Théberge J., Al-Semaan Y., Williamson P.C. et al. Glutamate and glutamine in the anterior cingulate and thalamus of medicated patients with chronic schizophrenia and healthy comparison subjects measured with 4.0-T proton MRS // *Am. J. Psychiatry*. — 2003. — Vol. 160. — № 12. — P. 2231–2233.
 58. Ukpong D. Burden and psychological distress among Nigerian family caregivers of schizophrenic patients: the role of positive and negative symptoms // *Turk. Psikiyatri Derg.* — 2012. — Vol. 23. — № 1. — P. 40–45.
 59. Wyss C., Hitz K., Hengartner M.P. et al. The loudness dependence of auditory evoked potentials (LDAEP) as an indicator of serotonergic dysfunction in patients with predominant schizophrenic negative symptoms // *PLoS One*. — 2013. — Vol. 8. — № 7. — e68650. doi: 10.1371/journal.pone.0068650. [Print 2013].

Автор выражает благодарность компании «Сервье» в лице доктора F. Camus, секретаря V. Ribeaux и главного менеджера Д.П. Морозова, а также куратору образовательного проекта WPA-Servier, региональному представителю ВПА в Зоне 10 Восточная Европа профессору П.В. Морозову за возможность посещения 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихофармакологии.

СПИСОК СТАТЕЙ, ОПУБЛИКОВАННЫХ В ЖУРНАЛЕ «ПСИХИАТРИЯ» В 2014 Г.

Рубрика/статья

№ стр.

Памяти Андрея Владимировича Снежневского (к 110-летию со дня рождения)

А.В. Снежневский — выдающийся психиатр современности Тиганов А.С.	2	6
А.В. Снежневский и биологическая психиатрия Орловская Д.Д.	2	15
А.В. Снежневский и детская психиатрия Башина В.М.	2	19
Вопросы совершенствования помощи психически больным в трудах А.В. Снежневского Ястребов В.С.	2	9

Материалы конференции

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

Гиперкинетический синдром при детском аутизме и вследствие раннего органического поражения центральной нервной системы у детей Лобачева М.В.	3	13
Клинико-психопатологические особенности бредаобразования и формирования фобулы депрессивного бреда при эндогенных депрессиях Юматова П.Е.	3	8
Концептуальные идеи А.В. Снежневского и психопрофилактика в раннем детском возрасте Иванов М.В., Козловская Г.В.	3	18
Тезисы докладов научной конференции молодых ученых, посвященной 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского	3	21

Материалы научно-практической конференции с международным участием «Достижения в нейробиологии и терапии болезни Альцгеймера», посвященной памяти профессора Э.Я. Штернберга (Москва, 6 декабря 2013 г.)

Общие механизмы в патогенезе болезни Альцгеймера и диабета: пути фармакологической коррекции Островская Р.У., Ягубова С.С.	1	35
Особенности структурно-функционального статуса мембран эритроцитов при синдроме мягкого когнитивного снижения Молочкина Е.М., Фаткуллина Л.Д., Подчуфарова Д.Е., Голощапов А.Н., Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Ключник Т.П., Бурлакова Е.Б.	1	22
Подходы к превентивной терапии болезни Альцгеймера: проблемы и возможности Гаврилова С.И.	1	5
Потенциальные маркеры болезни Альцгеймера, ассоциированные с воспалением Ключник Т.П., Андросова Л.В., Михайлова Н.М., Соколов А.В., Костевич В.А., Захарова Е.Т., Васильев В.Б.	1	28
Потерянные годы жизни и смертность в результате болезни Альцгеймера в России Ватолина М.А., Самородская И.В., Бойцов С.А.	1	49
Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера Коляхалов И.В.	1	44
Церамиды — потенциальные биомаркеры болезни Альцгеймера Алесенко А.В., Гаврилова С.И., Каратассо Ю.И., Федорова Я.Б., Тиганов А.С.	1	13

Вопросы клинической и биологической психиатрии

Депрессии юношеского и молодого возраста: предикторы прогноза суицидального риска Казьмина О.Ю., Медведева Т.И., Щелокова О.А., Каледа В.Г.	4	11
Диссоциативные расстройства в структуре психогений у больных шизофренией и расстройствами шизофренического спектра Германова К.Н., Читлова В.В.	4	5
К вопросу методологии научных исследований в психиатрии Тиганов А.С., Ключник Т.П.	3	5
Клиника и течение эндогенных приступообразных психозов юношеского возраста с ипохондрическими бредовыми идеями Попович У.О., Каледа В.Г.	2	22
Клинико-эпидемиологическая характеристика контингента больных пожилого и старческого возраста филиала № 1 Московской ПБ № 13 Ротштейн В.Г., Богдан М.Н.	2	39
Методы регрессионного анализа в психофармакологических исследованиях Симонов А.Н., Абрамова Л.И.	2	66
Модель психического (theory of mind) и ее особенности у женщин с депрессиями Румянцева Е.Е., Ломакина В.А., Зверева Н.В., Телешева Е.С.	2	53
Нейролептическая кардиомиопатия: эпидемиологические и клинико-морфологические аспекты проблемы Волков В.П.	2	60
Нейрофизиологические и нейроиммунологические показатели прогноза эффективности терапии аффективно-бредовых состояний в рамках приступообразной шизофрении Изнан А.Ф., Изнан Е.В., Ключник Т.П., Пантелеева Г.П., Олейчик И.В., Абрамова Л.И., Столяров С.А.	2	47
Особенности психопатологической структуры эндогенных динамических депрессий Гедевани Е.В.	2	32
Оценка связи активности компонента и уровня иммуноглобулинов А, М, G в сыворотке крови детей с расстройством аутистического спектра Васильева Е.Ф., Фактор М.И., Карлова Н.С., Богданова Е.Д., Симашкова Н.В., Брусов О.С.	4	30
Состояние когнитивных функций, волюметрические показатели головного мозга и церебральный метаболизм у пациентов с различным генотипом апополипротеина E Лобзин В.Ю., Емелин А.Ю.	4	21
Состояние стационарной и полустационарной помощи психически больным позднего возраста Ротштейн В.Г.	4	36

Научные обзоры

Депрессия и витамин D Дорюфеев В.В., Задорожная М.С., Петрова Н.Н.	2	84
Молекулярная генетика и фармакогенетика биполярного аффективного расстройства: обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии Сюняков Т.С.	3	73
Проблемы определения понятия «дефект-симптомы» при шизофрении Бархатова А.Н.	2	72
Прокрастинация и психическое здоровье Зверева М.В.	4	43
Психическое здоровье лиц, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера Гантман М.В.	1	63
Современные представления о феномене апатии Савина М.А., Филелеева О.В.	1	54

Творчество и психическое здоровье

Колонка главного редактора

Гленн Гульд (1932–1982) Тиганов А.С.	3	88
Роберт Шуман (1810–1856) Тиганов А.С.	2	91
Эдвард Мунк. К 70-летию со дня смерти Тиганов А.С.	4	51
Эрнест Хемингуэй Тиганов А.С.	1	70

Памятные даты

Алоис Альцгеймер (к 150-летию со дня рождения) Михайлова Н.М.	1	74
Арнольд Пик (1851–1924) Федорова Я.Б.	3	92
Жан-Пьер Фальере Абрамова Л.И., Михайлова Н.М.	4	54

Некрологи

Памяти Ирины Александровны Козловой	2	94
Памяти Мэллы Яковлевны Цуцукловской	3	96

Информация

Актуальные вопросы диагностики расстройства аутистического спектра и синдрома дефицита внимания и гиперактивности (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии) Гаджиева Н.Р., Павличенко А.В., Кабоснидзе К.Е.	3	99
Актуальные проблемы диагностики биполярного аффективного расстройства: акцент на смешанные состояния и вопросы прогноза (по материалам 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии) Павличенко А.В.	4	58
Вторая Всероссийская научная конференция «Психология психических состояний: актуальные теоретические и прикладные проблемы» (14–16 ноября 2013 г., Казань) Алиева Л.М.	1	77
Конгрессы и конференции в 2014–2015 гг. Корнев А.Н.	1	79
Негативные симптомы шизофрении в фокусе исследователя, клинициста и пациента Смирнова Д.А.	4	66
О Международной научно-практической конференции «Аутизм. Выбор маршрута», 2–4 июня 2014 года, Сколково Иванов М.В.	2	98
О проведении Всероссийской школы молодых ученых с международным участием «Психиатрия вчера, сегодня, завтра» (к 110-летию со дня рождения А.В. Снежневского), Кострома, 2014 Бархатова А.Н.	2	96
Обучение статистическому анализу данных медицинских исследований Симонов А.Н.	4	57
Расширение дофаминовой гипотезы: современные тенденции в биологической терапии шизофрении (обзор материалов 26-го конгресса Европейской коллегии нейропсихиофармакологии, 5–9 октября 2013 г., Барселона, Испания) Алфимов П.В., Симонян В.Г.	3	105

По страницам зарубежных журналов

По страницам зарубежных журналов	2	100
По страницам зарубежных журналов	3	111

ВНИМАНИЮ АВТОРОВ!

Журнал «Психиатрия» публикует результаты оригинальных исследований, статьи обзорного характера, случаи из практики и другие материалы, посвященные актуальным проблемам психиатрии.

Требования к оформлению оригинальной статьи

А. Статья должна сопровождаться официальным направлением учреждения, в котором выполнена работа, и иметь визу научного руководителя; к статьям, выполненным по личной инициативе автора, прилагается его письмо с просьбой о публикации.

В редакцию необходимо присылать 2 экземпляра статьи на бумажном носителе и в электронной версии текста. Для отправки статьи можно использовать электронную почту. В каждой научной статье должны быть указаны следующие данные:

1. Сведения об авторах

Обязательно:

- фамилия, имя, отчество всех авторов полностью (на русском и английском языках);
- полное название организации — место работы каждого автора в именительном падеже, страна, город (на русском и английском языках). Если все авторы статьи работают в одном учреждении, можно не указывать место работы каждого автора отдельно;
- адрес электронной почты каждого автора;
- корреспондентский почтовый адрес и телефон для контактов с авторами статьи (можно один на всех авторов).

Опционально:

- подразделение организации;
- должность, звание, ученая степень;
- другая информация об авторах.

2. Название статьи

Приводится на русском и английском языках.

3. Аннотация

Приводится на русском и английском языках.

4. Ключевые слова

Ключевые слова или словосочетания отделяются друг от друга точкой с запятой.

Ключевые слова приводятся на русском и английском языках.

5. Тематическая рубрика (код)

Обязательно — код УДК, и/или ГРНТИ, и/или код ВАК (согласно действующей номенклатуре специальностей научных работников). Опционально — другие библиотечно-библиографические предметные классификационные индексы.

Б. Текстовая часть статьи

Статья должна быть напечатана шрифтом не менее 12 на одной стороне листа формата А4, весь текст — через двойной интервал (Word). Объем оригинальной статьи или лекции не должен превышать 12 страниц машинописного текста, допустимый объем обзорных статей — до 20 страниц. Сокращения слов, помимо общепринятых обозначений, не допускаются. Используемая аббревиатура расшифровывается в начале статьи и приводится в дальнейшем без расшифровки. Результаты исследований и наблюдений должны быть представлены в единицах Международной системы (СИ). Химические формулы, дозы визируются автором на полях.

В. Иллюстративный материал

Таблицы располагаются в тексте статьи. Они должны быть компактными, построены наглядно, иметь название и порядковый номер, их заголовки должны точно соответствовать содержанию граф. Цифровой материал должен быть статистически обработанным. Все цифровые показатели, итоги и проценты в таблицах должны быть тщательно выверены и соответствовать данным, приведенным в том фрагменте текста, где имеется ссылка на таблицу с порядковым номером. Иллюстрации представляются в оригинальном виде, в черно-белом варианте, числом не более 5–6. Фотографии должны иметь контрастное изображение; рисунки, схемы исполняются средствами компьютерной графики или черной тушью на плотной бумаге. Подписи к иллюстрациям печатаются на том же листе с указанием номера рисунка, названия и объяснения условных обозначений.

Г. Список литературы

Пристатейный список литературы должен быть напечатан на отдельном листе, каждый источник — с новой строки под порядковым номером. В списке в алфавитном порядке перечисляются все авторы, ссылки на которых приводятся в тексте в скобках под порядковым номером пристатейного списка. Пристатейные списки и/или списки пристатейной литературы следует оформлять по ГОСТ Р 7.0.5-2008. «Библиографическая ссылка» Общие требования и правила составления, введенные в действие с 01.01.2009. Ознакомиться с примерами оформления ссылок и пристатейных списков литературы можно на сайте www.psychiatry.ru. Объем списка пристатейной литературы для оригинальных статей не должен превышать 15 источников, для научных обзоров — не более 50.

Статьи иного содержания выполняются в произвольной форме.

Д. Статьи, выполненные аспирантами, публикуются на бесплатной основе

Е. Статьи, поступившие в редакцию, проходят обязательное рецензирование

Редколлегия оставляет за собой право сокращать статьи.

Редакция журнала оставляет за собой право разместить опубликованную в журнале статью на сайте www.psychiatry.ru.

Статьи и другие материалы следует направлять по адресу:

115522 Москва, Каширское шоссе, 34.

НЦ психического здоровья РАМН, редколлегия журнала «Психиатрия».

E-mail: L_Abramova@rambler.ru;

тел.: 8-499-617-7001, тел./факс 8-499-617-7129

