

№ 01 (57) 2013

ПСИХИАТРИЯ PSYCHIATRY

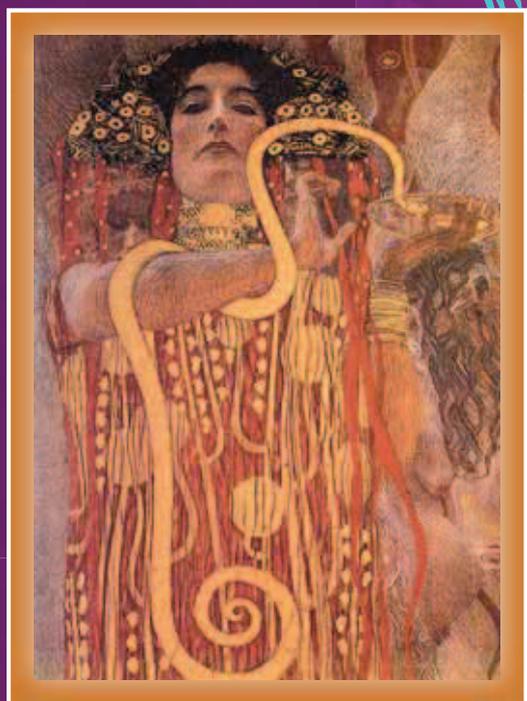
НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

КЛИНИКА И ЛЕЧЕНИЕ
ПСИХИЧЕСКИХ
ЗАБОЛЕВАНИЙ

НАУЧНЫЕ
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ
ДАТЫ

НАШЕ
НАСЛЕДИЕ



ISSN 1683-8319



9 771683 831007

07004>





А. С. Шумakov

Редакция журнала «Психиатрия»

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

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

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

Редакционный совет

Бохан Николай Алексеевич — член-корреспондент РАМН, доктор медицинских наук, Томск;

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 и РАМН, 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;

Шюркоте 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;

Клюшник 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 РАМН, профессор, заслуженный деятель науки РФ, Москва;

Солохина Татьяна Александровна — доктор медицинских наук, Москва

СОДЕРЖАНИЕ



Клиника и лечение психических заболеваний

<i>_О клинической дифференциации психогенных депрессий_Смулевич А. Б., Смирнова К. В.</i>	<i>5</i>
<i>_АроЕ-генотип и психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера_ Селезнева Н. Д., Гаврилова С. И., Рощина И. Ф., Коровайцева Г. И.</i>	<i>13</i>
<i>_Эффективность психофармакотерапии функциональных психических расстройств у больных геронтопсихиатрического стационара_Сафарова Т. П., Шешенин В. С., Федоров В. В.</i>	<i>24</i>
<i>_Реминил в лечении деменций альцгеймеровского типа: наблюдательное исследование_Михайлова Н. М.</i>	<i>34</i>
<i>_Особенности клиники приступообразных форм шизофрении, формирующихся в условиях экзогенного воздействия_Назимова С. В.</i>	<i>46</i>



Научные обзоры

<i>_Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизма_ Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б.</i>	<i>51</i>
--	-----------

Творчество и психическое здоровье

<i>_Сергей Васильевич Рахманинов_Тиганов А. С.</i>	<i>58</i>
---	-----------



Памятные даты

<i>_Мержеевский Иван Павлович (10.02.1838 – 05.03.1908). К 175-летию со дня рождения и 105-летию со дня смерти</i>	<i>60</i>
---	-----------



Наше наследие

<i>_Постановка вопроса о границах душевного здоровья_ Ганнушкин Петр Борисович (24.02.1875 – 23.02.1933)</i>	<i>61</i>
---	-----------



Информация

<i>_О конференции «Актуальные проблемы психиатрии», посвященной 125-летию клиники психиатрии им. С. С. Корсакова_Михайлова Н. М., Корнев А. Н.</i>	<i>67</i>
<i>_О международных конгрессах в 2013–2014 гг._Корнев А. Н.</i>	<i>71</i>



По страницам зарубежных журналов

<i>_По страницам зарубежных журналов</i>	<i>73</i>
---	-----------

contents



The Clinical Picture and Treatment of Mental Disorders

<i>_About the clinical differentiation of psychogenic depressions_Smulevich A. B., Smirnova K. V.</i>	5
<i>_ApoE-genotype, cognitive and non-cognitive disorders in first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease_ Selezneva N. D., Gavrilova S. I., Rostshina I. F., Korovaytzeva G. I.</i>	13
<i>_The effectiveness of pharmacological therapy of elderly in-patients with functional mental disorders_Safarova T. P., Sheshenin V. S., Fedorov V. V.</i>	24
<i>_Reminyl in the treatment of Alzheimer's type dementia: an observational study_Mikhaylova N. M.</i>	34
<i>_Clinical peculiarities of attack-like schizophrenia generated under conditions of exogenous factors_Nazimova S. V.</i>	46



Scientific Reviews

<i>_Translational molecular genetic research of autism_Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B.</i>	51
--	----

Creative Genius and Mental Health

<i>_Sergei Vasilievich Rachmaninov_Tiganov A. S.</i>	58
---	----



Memorable Dates

<i>_Merjeevski Ivan Pavlovich (10.02.1838 – 05.03.1908)</i>	60
--	----



Our Heritage

<i>_About the frontiers of mental health_Gannushkin P. B. (24.02.1875 – 23.02.1933)</i>	61
--	----



Information

<i>_About All Russian conference devoted 125-years jubilee of Korsakov clinic of psychiatry_ Mikhaylova N. M., Korenev A. N.</i>	67
<i>_International scientific events in 2013–2014_Korenev A. N.</i>	71



Foreign Press Digest

<i>_Foreign press digest</i>	73
-----------------------------------	----

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

Литературный редактор

Худенко Злата Николаевна

Выпускающий редактор

Демидова Ольга Леонидовна

Корректор

Румянцева Ольга Юрьевна

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: miapubl@mail.ru или по телефону: (499)245-45-55.

Подписка на 2-е полугодие 2013 г.

Подписной индекс:

- в каталоге Агентства «Роспечать» — 47231;
- в объединенном каталоге «Пресса России» — 91790;
- архивный комплект за 2010 (№ 5, 6) — 2011 гг. — 91791;
- архивный комплект за 2012–2013 (№ 1, 2) гг. — 91792.

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

Подписано в печать 15.04.2013.

Формат 60×90/8.

Бумага Бумага мелованная.

Тираж 1000 экз.

ISSN 1683-8319



9 771683 831007

0 7 0 0 4 >



УДК 616.89; 615.851

О клинической дифференциации психогенных депрессий

Смулевич А. Б.^{1,2}, Смирнова К. В.²¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва² Первый МГМУ им. И. М. Сеченова МЗ РФ, Москва

5

Аппарат диагностических критериев реактивной депрессии предусматривает не только верификацию психогенных триггеров, но и почвы, конституционального предрасположения. В задачи исследования входило тестирование гипотезы, согласно которой расстройства личности (РЛ), относящиеся к категории носителей сверхценных идей, участвуют не только в формировании психогенных депрессий (по механизму ключевого переживания), но и оказывают влияние на дальнейшее развитие и клинический прогноз психогений. Выборка исследования составила 25 наблюдений (20 женщин). Возраст пациентов варьировал в широких пределах — от 35 до 73 лет ($54 \pm 10,6$ лет). Течение реактивной болезни прослежено на протяжении от четырех до 30 лет ($16,6 \pm 8,4$ лет). Анализ преморбидных конституциональных свойств свидетельствовал о том, что сверхценные образования (любовь, ревность и другие состояния страсти — *passionelles*) гетерогенны по структуре кататимного аффекта, что позволило дифференцировать клиническую казуистику на две группы. Кататимную составляющую сверхценных идей, свойственных РЛ больных первой группы, отличают явления аффективного диссонанса со значимыми другими, принимающего форму притязаний (эгоцентрический характер эмоциональных связей с ближайшим окружением, сутяжные тенденции, направленные на защиту собственных себялюбивых интересов, обвинения в неуважении, ущемлении прав, оскорблении чувства собственного достоинства, рецептивное поведение, имеющее целью получение материальных благ). Кататимно заряженные сверхценные комплексы, послужившие базой для ключевых переживаний при реактивных депрессиях второй группы, определяются явлениями аффективного резонанса со значимыми другими, когда доминируют идеи альтруистической направленности — самоотдачи, самопожертвования. Было установлено, что структура кататимных комплексов служит маркером дальнейшей динамики реактивных депрессий. Кататимный комплекс с явлениями аффективного диссонанса оказывается предиктором фазовой динамики истерической психопатии; кататимный комплекс с явлениями аффективного резонанса — прогностический признак аффективного заболевания.

Ключевые слова: психогения; реактивная депрессия; конституциональная предрасположенность; кататимный комплекс

The machinery of diagnostic criteria for «reactive depression» involves not only the verification of psychogenic triggers, but also the disclosure of the predisposed terrain. The study objective included the testing of hypothesis that personality disorders (PD), relating to overvalued ideas not only take part in development of reactive depression (personality-life event congruence model), but also affect further course and clinical prognosis. The study included 25 patients (20 were women). The age of patients varied extensively from 35 to 73 years ($54 \pm 10,6$). The course of reactive disease was followed up within forth to 30 years ($16,6 \pm 8,4$). The analysis of premorbid constitutional features suggests that overvalued personal patterns (love, jealousy, etc. — *etats passionelles*) are heterogeneous within the nature of catathymic affect, which allowed for differentiation of clinical findings into two groups. The catathymic component of overvalued ideas of PD patients of the first group is characterized by affective dissonance with significant others, which transmuted into pretensions (egocentric nature of emotional bonds with nearest surroundings, litigious trend directed towards selfish interests, charges of disrespect, impairment of rights, abuses of self-esteem, receptive behavior in order to lay hold of material possessions). In reactive depression cases of the second group catathymically charged overvalued complexes, which were the ground for key experience, are defined by phenomena of affective resonance with significant others — the altruistic ideas of devotion and self-sacrifice are predominating. The structure of catathymic complexes was found to be a marker of further progression of reactive depressions. The catathymic complex with features of affective dissonance is a predictor of phase-like dynamics of hysterichopathy, while catathymic complex with features of affective resonance is that of major depression.

Keywords: psychogenia; reactive depression; constitutional predisposition; catathymic complex

ВВЕДЕНИЕ

Квалификация аффективных нарушений в рамках реактивной депрессии отражает ведущую роль психотравмирующих событий в возникновении психогении.

Значимость психогенных триггеров находит отражение в триаде К. Jaspers (1923), представляющей критерии реактивных состояний: реактивное состояние не возникает без вызвавшего его травмирующего события; содержательный комплекс (денотат. — А. С.) психогении находится в понятной связи с травмирующим событием, его вызвавшим; состояние на всем протяже-

нии сохраняет зависимость от травмирующего события и прекращается с устранением причины.

В МКБ-10 и DSM-IV психогенно спровоцированные симптомокомплексы относятся к стрессопосредованным расстройствам адаптации.

Ведущая роль травматического воздействия стресса в возникновении аффективных расстройств, диагностируемых главным образом в качестве реакций горя [22], концептуализируется на основе современных психологических, психосоциальных и психодинамических моделей. Согласно этой традиции в целом ряде не только психологических, но и клинических исследова-

ний, посвященных стресспровоцированным аффективным расстройствам [19], акцент ставится на природе психогенного воздействия внешней вредности¹ и соответствии возникших психических расстройств такому воздействию.

Однако с учетом клинического подхода, основанного на результатах многочисленных наблюдений, категория реактивная депрессия не может рассматриваться как чисто этиологический диагноз [14; 40]. Аппарат диагностических критериев предусматривает не только верификацию психогенных/ситуационных триггеров, но и почвы, на которой возникают психогении. Роль патологически измененной почвы в формировании психогений подчеркивается в исследованиях отечественных авторов [1; 6; 8; 15]. Наряду с астенизирующими соматическими (Аккерман В. И., 1933) и эндогенными заболеваниями [7; 10], почвой для возникновения психогений могут служить и факторы конституционального предрасположения [2; 3; 4]².

Представление о значимости конституционального предрасположения при психогенных депрессиях развивают и современные зарубежные авторы [33; 38; 42; 43]³. При этом в публикации S. M. Safford и соавт. [38], датированной 2007 г., а также в более ранних исследованиях [21; 39] в качестве одного из факторов личностного предрасположения, ответственных за формирование связанных со стрессом депрессий, рассматривается негативный когнитивный стиль⁴. В других работах [15; 18; 25; 34–37] особая роль среди депрессогенных личностных паттернов отводится невротизму.

Связь конституциональных аномалий с манифестацией психогений (и, в частности, реактивных депрессий) интерпретируется на основе ряда концепций. Из их числа наиболее релевантны клинической реальности модель конституциональной готовности к психогенным реакциям (Kleist K., 1911), определяемой в отечественной литературе терминами «ремиттирующая реактивность» (Шевалев Е. А., 1937), «чрезмерная реагибель-

ность» (Введенский И. Н., 1938); «реакции в пределах ресурсов личности»/«характерологические психопатические реакции» [12]. Современные зарубежные исследователи, развивая учение К. Kleist, выдвигают концепцию диатез-стресс-интеракции [24; 32].

Особое место занимают разработки, освещающие роль конституционального предрасположения в более широких пределах — не только как детерминанты, облегчающей воздействие стресса, но и как фактора селекции триггера. Подобные идеи одним из первых выдвинул E. Kretschmer [26], предложивший модель ключевого переживания, объединяющую психогении (реактивные депрессии), манифестация которых возможна лишь при условии соответствия патогенного воздействия структуре преморбидной личности в целом или ее отдельным измерениям. На современном уровне знаний такое соответствие концептуализируется с привлечением модели личностно-событийной конгруэнтности (*personality-life event congruence model of depression*) [33].

Как полагают R. T. Liu и L. B. Alloy [28], уже первая реактивная депрессия представляет собой не только неизменный предвестник возникновения депрессивных реакций в будущем, но и выбор стресса предвосхищает возникновение ответа на аналогичный стресс. По данным С. Hammen (1991, 2006), возникновение стресса — в значительной степени результат формирования устойчивых личностных характеристик (*depression-prone individuals' personality and behavior* в терминологии Т. Е. Joiner и соавт., 2005) и соответствующих, вытекающих из этих характеристик и «зависимых» (*dependents*) от них событий.

Однако вопрос о возможностях влияния конституционального предрасположения по минованию этапа формирования психогенной реакции и о диапазоне этого влияния за пределами впервые манифестировавших аффективных (депрессивных) расстройств остается открытым.

В задачи настоящего исследования входит проверка рабочей гипотезы, согласно которой РЛ с явлениями реактивной лабильности участвуют не только в механизмах формирования психогенных депрессий (механизм ключевого переживания), но и оказывают влияние на траекторию дальнейшего развития и клинический прогноз психогений.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Для решения поставленных задач в изучаемый материал включались депрессии, соответствующие либо на инициальных этапах, либо на всем протяжении следующим критериям психогений:

- депрессивные состояния, выступающие в дебюте заболевания, формируются в связи с воздействием психогенного триггера;
- депрессии носят комплекс-центрированный характер [16], т.е. в структуре синдрома доминирует психогенный комплекс;
- депрессии развиваются у лиц с конституциональной готовностью к психогениям (признаки реактивной лабильности по типу ключевого переживания);

¹ Шкала стресса (The social readjustment rating scale) Т. Н. Holmes, R. Н. Rahe (1967) содержит 43 пункта, в которых перечисляются социальные и жизненные события, ранжированные в зависимости от тяжести стресса. К наиболее тяжелым травмам относятся смерть супруга, развод, судебный приговор; к легким — изменения привычного регламента сна, приема пищи, мелкие правонарушения.

² Так, Н. А. Корнетов [3] при анализе преморбидного личностного склада пациентов с психогенными депрессиями (217 наблюдений) отмечает преобладание аномалий личности аффективного (31,8%) и истерического (22,6%) типов.

³ Значение почвы, как указывает Е. А. Шевалев (1937), подчеркивал еще К. Jaspers (1923). Возникновение реакции К. Jaspers связывал с душевной конституцией, которая может быть прирожденной и стойкой (психопатии), либо колеблющейся (фазы), либо приобретенной («временной», обратимой — при истощении, прогредиентной — при шизофрении).

⁴ Негативный когнитивный стиль оценивается как личностный фактор, оказывающий стрессгенерирующий эффект [32]. Восприятие событий повседневной жизни в негативных красках и соответственно характер стресса являются основой когнитивной предрасположенности к депрессии (Hammen С., 1991, 2006; Alloy L. В. et al., 2006).

- депрессии обнаруживают тенденцию к рецидивирующему или затяжному течению.

Выборка исследования включает 25 наблюдений (20 женщин; 80%). Возраст пациентов варьировал в широких пределах — от 35 до 73 лет; в среднем составлял $54 \pm 10,6$ лет. Течение реактивной болезни прослежено по данным анамнестических сведений, медицинской документации и собственных наблюдений, что позволило ретроспективно оценить динамику заболевания на протяжении от четырех до 30 лет; в среднем — $16,6 \pm 8,4$ лет.

По типологической структуре аномалии личности у изученных пациентов распределялись следующим образом: РЛ драматического кластера — 13 наблюдений (из них четыре с чертами самоотверженных — *devote*); РЛ тревожного круга — семь наблюдений (из них избегающее РЛ — тревожно-мнительный характер по С. А. Суханову — четыре, тревожное с ананкастным радикалом — два, тревожное с чертами зависимых — один); РЛ гипертимного круга — четыре; шизоидное РЛ — одно наблюдение.

В качестве основного дифференцирующего признака при клиническом анализе реактивных депрессий, составивших казуистику настоящего исследования, принята структура психогенного комплекса. Такой подход соответствует задачам исследования (его материал ограничен реакциями в пределах ресурсов личности), а следовательно, денотативный комплекс в изученных случаях является отражением психогенно амплифицированных конституциональных свойств личности.

По признаку неоднородности психогенной составляющей изученных состояний сформировано две группы депрессий⁵.

Переходя к клинической характеристике каждой из этих групп, сразу же подчеркнем, что обнаруженные в ходе исследования межгрупповые различия относятся не только к денотату депрессии и соответственно к типологической структуре РЛ, определяющих преморбид, но и к психопатологии аффективных расстройств, закономерностям их дальнейшего течения и клиническому прогнозу.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Первая группа (семь наблюдений) отличается максимальной частотой психогенных депрессий (всего зарегистрировано 26 реакций — от трех до пяти на каждого пациента). Содержательный комплекс последних чаще формируется в контексте супружеской неверности или разрыва любовных отношений (11 реакций). При этом доминируют эгоцентрические установки — не страдания об утраченной любви, потере близкого человека, но обвинения в предательстве, причинении морального ущерба, создании «нестерпимой» ситуации, оскорбляющей чувство достоинства, подрывающей репутацию в глазах

⁵ Выделена также (в предварительном порядке) промежуточная группа (два наблюдения), характеристика которой представлена ниже.

окружающих («копозорил перед людьми»). В содержании четырех реакций, сформировавшихся в ситуации развода или «любовного треугольника», преобладают иные эгоцентрические установки — страх понести материальные потери, опасения совершить неправильный выбор, нарушить сложившийся жизненный стереотип, отказаться от привычной комфортной обстановки.

В части случаев (пять реакций) в содержании депрессий, спровоцированных семейными конфликтами, доминируют притязания иного рода — требования юридического оформления отношений либо обвинения в недостатке внимания, заботы, финансовой поддержки. В ситуации смерти супруга (реакции горя — два наблюдения) на первом плане претензии к умершему — его кончина рассматривается как акт «отступничества» («ушел из жизни раньше, а, значит, покинул без помощи, обрек на решение всех сложных проблем, прежде находившихся в его компетенции»).

Клиническая картина психогенно спровоцированных гипотимических состояний первой группы соответствует проявлениям истерической депрессии. В половине случаев психогения дебютирует диссоциативными расстройствами (психогенно суженное сознание с признаками диссоциативного ступора/амнезии, сменяющихся яркими, кататимно заряженными сценическими представлениями; галлюцинации воображения). По мере динамики депрессии на первый план выступают драматизация с отчаянными рыданиями, требования признания в неверности, раскаяния, демонстрацией суицидальных намерений (поведение по типу суицидального шантажа). На высоте состояния отмечается тенденция к генерализации аффективных расстройств: присоединяется конверсионная симптоматика (тремор, «ком в горле», астазия-абазия), включая признаки соматизации (истероалгии, жжение, «скручивание» мышц) и органоневротические нарушения (по типу кардионевроза, гипервентиляционного синдрома и др.); в отдельных случаях возникают пароксизмальные состояния по типу псевдоприпадков.

Во всех случаях в структуре рассматриваемых состояний обнаруживаются проявления, сближающие их с картиной циркулярной меланхолии: характерны соматические симптомы, относимые к числу «биологических», «эндогенноморфных»: расстройства цикла сон-бодрствование, анорексия и другие нарушения соматочувственных влечений (Снежневский А. В., 1972; Зеленина Е. В., 1997), циркадианного ритма. Однако собственно депрессивный аффект на всем протяжении расстройства носит ограниченный (*circumscribed* по К. Birnbaum [16]) характер.

Течение заболевания у всех пациентов первой группы рекуррентное, в форме психогенно спровоцированных фаз. Аутохтонных депрессий на всем протяжении заболевания не наблюдалось.

Клиническая картина последующих фаз, приобретающих клишированный характер (в том числе и соматогенно спровоцированных), определяется признаками, среди которых доминирует истероипохондрическая симптоматика. Усложнения психопатологической струк-

туры аффективных расстройств не происходит. Продолжительность ремиссий (во многом определяющаяся наличием/отсутствием стрессов) варьирует в широких пределах.

Психогении, объединенные в первую группу, манифестируют у лиц с конституциональными аномалиями драматического кластера. Рассматриваемые РЛ объединяет ряд общих свойств, сопоставимых с одним из выделяемых Th. Millon [30; 31] вариантов истерического РЛ — *Disingenuous Histrionic* (неискренние, лживые). Будучи отличительным свойством РЛ рассматриваемой группы, такая сопоставимость с дименсиональной структурой *Disingenuous Histrionic* проявляется эгоцентризмом при отсутствии глубоких эмоциональных привязанностей даже к ближайшим родственникам, требованиями повышенного внимания и сочувствия со стремлением использовать близких, любимыми средствами добиться их любви и заботы. Среди других патохарактерологических свойств пациентов — неискренность, расчетливость, а также придирчивость, конфликтность, склонность к манипулятивному поведению. В критических ситуациях, требующих решительных действий, они стремятся переложить ответственность на других⁶.

Психогенный комплекс при депрессиях, отнесенных ко **второй группе** (16 наблюдений), формируется в ответ на стрессогенные события, в большинстве своем аналогичные зарегистрированным в первой группе (чаще — семейная драма: смерть супруга, тяжелая болезнь детей, распад семьи), однако денотат психогении, сопряженный с ключевым переживанием, обнаруживает принципиальные отличия. В содержании депрессии доминируют скорбь по умершему, представления о бессмысленности существования без объекта привязанности, размышления о достойном увековечении его памяти. При этом на первый план выступают идеи виновности в постигшей пациента трагедии («не обеспечил надлежащим уходом, не настоял на госпитализации, своевременном проведении операции и др.»). Иной сравнительно с пациентами первой группы денотат отличает и реактивную депрессию, развившуюся в ситуации измены или разрыва семейных отношений. У больных рассматриваемой группы преобладают самоупреки в недостаточном внимании и заботе об ушедшем супруге, что в их представлении послужило причиной его «рокового шага».

Клиническая картина психогенного дебюта в наблюдениях, отнесенных ко второй группе, типологически неоднородна. В отличие от гипотимий первой группы истерические депрессии формируются лишь в пяти из 16 наблюдений (30%), при этом в двух из них значимой составляющей психопатологической характеристики депрессии является витальная тоска. У большей же части пациентов (11 наблюдений) реактивная болезнь

дебютирует тревожной депрессией (ощущение волнения, опасения за будущее, моторное напряжение, неспособность расслабиться, трудности сосредоточения). Еще более существенные отличия от первой группы обнаруживаются в типологической характеристике последующих фаз. Если в первой группе течение заболевания определяется рекуррентными клишированными истерическими депрессиями, то во второй типологическая структура последующих депрессивных фаз остается неизменной лишь в 1/4 наблюдений, уже изначально обнаруживающих признаки витализации.

Более чем в половине случаев (семь из 11) реактивных тревожных депрессий, наблюдаемых в дебюте заболевания, в последующих фазах отмечается утяжеление клинической картины за счет присоединения апатии, которая наряду с астеническими явлениями становится основной жалобой больных.

У четырех из 16 пациентов обсуждаемой группы в последующих фазах наблюдалась генерализация тревоги, приобретающей витальный характер, а еще у четырех — смена первоначального денотата депрессии на ипохондрический. В этих случаях психогенный комплекс хотя и сохраняет актуальность, но на первый план выступает тревога за собственное здоровье, перекрывающаяся с соматоформными расстройствами.

В отличие от депрессий, отнесенных к первой группе, динамика которых определяется психогенно спровоцированными аффективными фазами, в шести из 16 наблюдений рассматриваемой группы следующие за первой психогенно спровоцированной депрессией фазы манифестируют аутохтонно.

Представленные выше клинические факты подтверждают приведенные в *табл. 1* сравнительные формализованные характеристики изученных состояний, отражающие межгрупповые различия.

Можно видеть, что по всем приведенным в *табл. 1* параметрам (от соотношения реактивных и аутохтонных депрессий до потребности в стационарном лечении) между изученными группами обнаруживаются статистически значимые различия.

В клиническом смысле эти различия (наряду с рассмотренными психопатологическими особенностями) психогенно спровоцированных депрессий позволяют обосновать их нозологическую квалификацию в соответствии с принадлежностью к каждой из выделенных в настоящем исследовании групп.

Что касается оценки состояний первой группы, то наиболее адекватной представляется их квалификация в рамках реализующейся фазами динамики истерической психопатии. В пользу такой квалификации свидетельствует формирование депрессий без соучастия эндогенных факторов, конгруэнтность психогений патохарактерологической структуре РЛ.

У пациентов, отнесенных ко второй группе, речь в большинстве случаев (12 наблюдений) идет о течении заболевания в виде рекуррентных фаз (эпизодов), а в остальных четырех наблюдениях — о дистимии с обострениями по типу двойных депрессий. Однако такое диагностическое суждение требует аргументации.

⁶ У лиц, отнесенных к промежуточной группе (два наблюдения), совмещающих черты *Disingenuous Histrionic* [31] и «фанатиков чувств» (Ганнушкин П. Б., 1933) и обнаруживающих избирательные, но стойкие и достаточно глубокие привязанности к родителям/детям, в ситуации конфликта в денотате реактивной депрессии доминируют обиды и обвинения в забвении всего, что было сделано для значимых других.

Таблица 1
Сравнение изученных групп* по формализованным параметрам основных характеристик депрессий

Параметр	Первая группа (n = 7), абс. (%)	Вторая группа (n = 16), абс. (%)
1. Стрессогенные события		
Тяжелая утрата (смерть супруга/детей/родителей)	8 (30%)	15 (29%)
Неизлечимая болезнь значимого другого	2 (8%)	15 (29%)
Развод	—	1 (2%)
Супружеская неверность/разрыв любовных отношений	8 (31%)	1 (2%)
Ситуация «любовного треугольника»	2 (8%)	—
Семейные коллизии (раздел имущества)	2 (8%)	3 (6%)
Перевод сына на военную службу в «горячую точку»	—	1 (2%)
Правонарушение значимого другого	—	1 (2%)
Потеря работы	—	8 (15%)
Конфликты на работе/повышение нагрузки	2 (8%)	6 (12%)
Аборт	2 (8%)	—
Полостная операция	—	1 (2%)
2. Общее число реактивных депрессий	26 (100%)	52 (65%)
3. Общее число аутохтонных депрессий	0 (0)	28 (35%)
4. Тяжесть депрессий по МКБ-10		
легкая — F32.0	17 (65%)	9 (11%)
умеренная — F32.1	8 (31%)	49 (61%)
тяжелая — F32.2, F32.3	1 (4%)	22 (28%)
(без психотических симптомов/ с психотическими симптомами соответственно)		
5. Средняя продолжительность депрессий, мес.	5 ± 3,4	8 ± 5
6. Средняя длительность ремиссий, мес.	84,5 ± 92,4	63 ± 71
Число госпитализаций	11 (42%)	53 (66%)

* В анализ не включены двое больных промежуточной группы. Достигнутый уровень значимости (p):

- 1) стрессогенные события, $p = 0,0014$. Критерий хи-квадрат;
- 2) общее число реактивных депрессий, $p = 0,0001$. Точный критерий Фишера;
- 3) общее число аутохтонных депрессий, $p = 0,0001$. Точный критерий Фишера;
- 4) тяжесть депрессий, $p = 0,00000012$. Критерий хи-квадрат;
- 5) средняя продолжительность депрессии, $p = 0,005$. Критерий Стьюдента;
- 6) средняя длительность ремиссий, $p = 0,002$. Критерий Стьюдента.

В этом плане следует, во-первых, подчеркнуть, что некоторые клинические характеристики психопатологических расстройств во второй группе позволяют предполагать наличие аффинитета к эндогенному аффективному заболеванию уже на этапе манифестации первой психогенной депрессии. В этих случаях психогения представляет собой клинический прототип, отражающий (хотя и в аттенуированном, ослабленном виде) развитие рекуррентных эндогенных депрессивных фаз в будущем. Связь между психогенными и следующими за ними или чередующимися с ними аутохтонными депрессиями вы-

ступает на уровне «сквозных симптомов», реализующихся в патологически преобразованном виде. Так, тревожные опасения за здоровье родителей как проявления ключевого переживания в рамках первой — психогенной — депрессии в последующих — аутохтонных — фазах достигают уровня генерализованной тревоги с беспокойством не только за всех членов семьи, но и за собственное здоровье. Разрыв любовных отношений, провоцировавший психогению, в рамках эндогенных депрессий выступает в виде страха разлуки, одиночества, на этот раз не связанного с конкретной ситуацией.

Другим доводом в пользу приведенной оценки могут служить данные о почве, на которой формируются психогении, отнесенные ко второй группе. В этой группе регистрируются РЛ, спектр которых отличается от конституциональных аномалий, определяющих преморбидный склад пациентов первой группы. РЛ драматического кластера представлены в этой группе в меньшинстве (четыре наблюдения); преобладают РЛ тревожного кластера (восемь наблюдений, из них четыре — тревожно-мнительного характера, два — тревожное РЛ с ананкастным радикалом, два — тревожное РЛ с чертами зависимости). При этом в большинстве случаев (11 наблюдений) отмечается либо принадлежность к конституциональным аномалиям аффективного спектра (четыре пациента с гипертимным РЛ), либо акцентуация по аффективному типу (гипертимия, аффективная лабильность со склонностью к субаффективным сезонным расстройствам).

Таким образом, депрессии второй группы могут рассматриваться в рамках психогенно спровоцированного аффективного заболевания, протекающего в виде рекуррентных депрессий и манифестирующего в большинстве случаев по механизму эндореактивной дистимии (Weitbrecht H.-J., Glatzel J., 1979).

ОБСУЖДЕНИЕ

Возвращаясь к задачам настоящего исследования, необходимо подчеркнуть, что приведенные выше клинические данные свидетельствуют в пользу правомерности сформулированной выше рабочей гипотезы, в соответствии с которой РЛ могут рассматриваться как фактор конституционального предрасположения, влияющий не только на формирование реактивных депрессий, но и на их клинический прогноз. При этом, однако, остается открытой проблема клинических характеристик самого конституционального предрасположения, его дименсиональной структуры. Применительно к задачам настоящего исследования актуальным представляется анализ двух аспектов этой проблемы:

- 1) общих для всей представленной в настоящем исследовании казуистики, ответственных за конституциональную лабильность к воздействию психогенных триггеров и за механизмы ключевого переживания. Речь идет о дименсиях, послуживших отправным пунктом манифестации инициальной, а в первой группе — и последующего ряда психогений;
- 2) разделяющих реактивные депрессии по вектору эмоциональной направленности интерперсональных

отношений («Я»—значимый другой) в их денотате на две полярные, выделенные в настоящем исследовании группы.

Объединяющим, общим свойством преморбиды во всех рассмотренных случаях оказывается принадлежность пациентов к носителям сверхценных идей (Kretschmer E., 1924; Ганнушкин П. Б., 1933).

В пользу такой квалификации свидетельствует выявление в рассмотренном материале следующих отличительных характеристик сверхценных идей: 1) наличие доминирующих представлений [20; 23], определяющих весь строй жизни пациентов; 2) психологическая мотивированность, понятность последних. Сверхценные идеи, формирующиеся в преморбиде изученных больных и соответственно выступающие на уровне конституциональных характерологических образований, не носят грубопатологического или нелепого характера [27] и относятся (вне состояний психогенно спровоцированного психического расстройства) к проявлениям нормальной психической жизни, что трактуется в качестве одного из основных свойств сверхценных образований [13; 41]. Их сюжетным стержнем в исследованных случаях оказываются любовь, ревность, поглощенность проблемами семейной жизни, самоотверженная привязанность к ближайшим родственникам.

Если согласиться с приведенной квалификацией, то второй аспект проблемы — о разделяющих психогенные депрессии измерения — иначе может быть сформулирован следующим образом.

Какие свойства сверхценных образований (учитывая условное тождество предмета доминирующих идей) служат индикаторами полярных различий в структуре психогенного комплекса при депрессиях, отнесенных к первой и второй группам соответственно?

Для ответа на этот вопрос обратимся к наиболее важной в плане анализа рассматриваемого материала третьей отличительной характеристике наших наблюдений, также относящейся к базисным свойствам сверхценных образований. В качестве такой характеристики выделяется аффективная заряженность/напряженность доминирующих идей, свойственная кататимии [29]. Р. Janet (1903), рассматривая психопатологическую структуру фиксированных (сверхценных. — А. С.) идей, также подчеркивает их аффективную заряженность — систематическую эмоцию, от которой такого рода идея не может быть отделена. Указания на участие кататимных комплексов в формировании психогенно спровоцированных депрессий содержатся и в исследовании В. О. Чахавы [11].

Анализ преморбидных конституциональных свойств в нашей казуистике свидетельствует о том, что сверхценные образования, включающие (как уже упоминалось) идентичные, объединенные аффектом страсти (*passionelles*) сверхценные идеи, гетерогенны по структуре кататимного аффекта.

Одним из первых исследователей, указавших на неоднородность кататимных комплексов, был Н. Maier [29]. Автор, в частности, отмечает, что отличия ассоциативных

связей между аффектом и комплексом доминирующих идей могут обнаруживать зависимость от заболевания, в рамках которого они формируются. Сходные соображения, относящиеся к различиям фиксированных идей, сопоставимых по ряду параметров с кататимными при полярных формах неврозов (психастении и истерии), содержатся в исследованиях Р. Janet (1903), опубликованных несколькими годами ранее. С. Wernicke [41], анализируя механизмы возникновения сверхценных идей, подчеркивает существование ассоциации разных вариантов сверхценных образований с различными оттенками (кататимного. — А. С.) аффекта.

Кататимную составляющую сверхценных идей (любовь, ревность и др.), свойственных РЛ больных первой группы, отличают явления аффективного диссонанса⁷ со значимыми другими, принимающего форму притязаний. В пользу такой оценки кататимных комплексов свидетельствует эгоцентрический характер эмоциональных связей с ближайшим окружением. В ситуации стресса, обусловленного ключевыми переживаниями, кататимные комплексы характеризуются, по существу, сутяжными тенденциями, направленными на защиту собственных себялюбивых интересов, — претензиями к «виновникам» трагического события, обвинениями в неуважении, ущемлении прав, оскорблении чувства собственного достоинства, рецептивным поведением, имеющим целью получение материальных благ.

Кататимный комплекс по типу **аффективного диссонанса** персистирует на всем протяжении заболевания в рамках динамики истерической психопатии и тем самым остается вне сферы притяжения голотимного аффекта. Об этом свидетельствует наблюдающееся на протяжении всех последующих фаз сочетание притязаний к окружающим с манипулятивным поведением (кататимная агглютинация по Е. Kretschmer [26]), склонностью к драматизации, жадной признания и с неизменно завышенной самооценкой (Jakubik A., 1982). При этом как в публикации Н. Maier [29], так и в более поздних исследованиях подчеркиваются различия кататимного, выступающего в рамках сверхценных комплексов, и голотимного, свойственного депрессиям циркулярного круга, аффекта.

Доминирующие идеи, определяющие кататимно заряженные сверхценные комплексы, послужившие базой для ключевых переживаний при формировании реактивных депрессий второй группы, отражают противоположные сравнительно с притязаниями в первой группе наблюдений явления **аффективного резонанса**⁸ со

⁷ Термин «аффективный диссонанс» (антоним «аффективного резонанса») используется при определении кататимии, свойственной РЛ драматического кластера (фиксированные идеи истерической формы по Р. Janet, 1903).

⁸ Термин «аффективный резонанс», вводимый для характеристики кататимного аффекта как одной из измерений РЛ различной типологической структуры, но относящихся к личностным девиациям аффективного спектра, принадлежит Е. Kretschmer (1924). В современных исследованиях это понятие используется для обозначения аффективных (депрессивное) РЛ.

значимыми другими (в представлении пациентов, покинутыми и обездоленными) с обостренной чувствительностью к их страданиям. Соответственно доминирующие идеи (самоотдачи, самопожертвования) имеют альтруистическую направленность. Вся деятельность ориентирована на беззаветное служение близким (подобную преданность не могут поколебать предосудительные и даже противозаконные поступки объекта привязанности).

В соответствии с представленными выше клиническими материалами кататимные комплексы с явлениями аффективного резонанса, выступая в статике (в пределах конституциональных свойств) как сверхценные образования, в динамике (в отличие от кататимии типа аффективного диссонанса) обнаруживают аффинитет к голотимному аффекту. При этом чаще наблюдается «отщепление» аффекта [17], когда психопатологическая структура кататимии не исчезает (не «растворяется» в голотимном аффекте), а картина аффективных расстройств расширяется путем присоединения голотимного аффекта. Лишь в отдельных случаях (два наблюдения) происходит полное замещение кататимного аффекта голотимным, что позволяет относить их к психогенно спровоцированной меланхолии (*psychisch provozierten Melancholien* по J. Lange, 1928).

ВЫВОДЫ

Полученные данные, как это было показано выше, с очевидностью демонстрируют многозначность вклада почвы (структура преморбидного аномального склада) в процессы формирования и динамики реактивных депрессий. Роль почвы не ограничивается патопластическим влиянием, сказывающимся на типологической характеристике депрессий (истерические, тревожные и др.). Характерологические аномалии (имеется в виду не только категориальная, но и дименсиональная структура, в частности структура кататимных комплексов) в условиях стрессогенного воздействия участвуют в *формировании полярных* по направленности психогенных комплексов, оказывающихся не только признаком, определяющим клиническую дифференциацию выделенных в настоящем исследовании реактивных депрессий, но и маркером дальнейшей динамики психопатологических расстройств. Кататимный комплекс с явлениями аффективного диссонанса — предиктор фазовой динамики истерической психопатии, реализующейся (психогенно спровоцированные аффективные фазы) в рамках рекуррентного течения реактивной болезни; кататимный комплекс с явлениями аффективного резонанса — аффективного заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Жислин С. Г. Очерки клинической психиатрии. Клинико-патогенетические зависимости. — М.: Медицина, 1965. — 320 с.
2. Иммерман К. Л. Реактивные состояния // Судебная психиатрия: Руководство для врачей. — М.: Медицина, 1988. — С. 307–340.
3. Корнетов Н. А. Психогенные депрессии (клиника, патогенез). — Томск, 1993. — 239 с.
4. Личко А. Е. Подростковая психиатрия: Руководство для врачей. — 2-е изд., доп. и перераб. — Л.: Медицина, 1985. — 416 с.
5. Осипов В. П. Государственный институт мозга им. Бехтерева // Научный Ленинград к XVII съезду ВКП(б). — Л., 1934. — С. 257–261.
6. Очнев В. К. Об особенностях психогенных расстройств у психопатических личностей тормозимого круга (по данным катамнеза): Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1969.
7. Пантелева Г. П., Беляев Б. С., Борисова К. Е., Северный А. А. О тимолептической активности отечественных препаратов пиразидол и инказан // Труды Ленингр. научно-исслед. психоневрол. ин-та. — 1982. — Т. 101. — С. 42–48.
8. Снежневский А. В. Об острых бредовых эпизодах // Невропатол. и психиатр. — 1943. — Вып. 5. — С. 53.
9. Смулевич А. Б. Малопрогрессирующая шизофрения и пограничные состояния. — М., 2009. — 256 с.
10. Фридман Б. Д. О генезе характерологических изменений при шизофрении // Сов. психоневрология. — 1934. — № 3. — С. 33–40.
11. Чахава В. О. Преморбид при циклотимических депрессиях: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
12. Шостакович Б. В. Расстройства личности (психопатии) // Судебная психиатрия. — М.: Зерцало, 1997.
13. Шостакович Б. В. К судебно-психиатрической оценке некоторых вариантов сверхценных идей // Практика судебно-психиатрической экспертизы. — 1962. — № 6. — С. 30–35.
14. Akiskal H. S. Interaction of biologic and psychologic factors in the origin of depressive disorders // Acta Psychiatr. Scand. — 1985. — Vol. 71. Issue S 319. — P. 131–139.
15. Berlanga C., Heinze G., Torres M. et al. Personality and clinical predictors of recurrence of depression // Psychiatr. Serv. — 1999. — Vol. 50. — P. 376–380.
16. Birnbaum K. Überwertige Vorstellungskomplexe mit paranoischen Sekundärsymptomen // In: Handbuch der Geisteskrankheiten. — Bd. II, Teil II. — Berlin, 1928. — S. 117–118.
17. (Bleuler E.) Блейлер Э. Аффективность, внушение, паранойя: Методические рекомендации к учебному курсу. — М.: Психотерапия, 2001. — 208 с.
18. Bolger N., Schilling E. A. Personality and problems of everyday life: The role of neuroticism in exposure and reactivity to daily stressors // J. of Personality. — 1991. — Vol. 59. — P. 356–386.
19. Brown G. W., Bifulco A., Harris T. O. Life events, vulnerability and onset of depression: some refinements // Br. J. Psychiatry. — 1987. — Vol. 150. — P. 30–42.
20. Bumke O. Handbuch der Geisteskrankheiten. — Berlin: Springer, 1928.
21. Hammen C. Generation of stress in the course of unipolar depression // J. of Abnormal Psychology. — 1991. — Vol. 100. — P. 555–561.
22. Handbook of Bereavement Research and Practice Advances in Theory and Intervention / Eds. M. S. Stroebe, R. O. Hansson, H. Schut, W. Stroebe. — Washington, DC, 2008. — 658 p.
23. Hoff H. Lehrbuch der Psychiatrie. Beno Schwabe Verlag. — Basel; Stuttgart, 1956. — 922 s.
24. Ingram R. E., Atchley R. A., Segal Z. V. Vulnerability to Depression. From cognitive neuroscience to prevention and treatment. — N.-Y.; London, 2011. — 260 p.

25. Kendler K. S., Kuhn J., Prescott C. A. The Interrelationship of neuroticism, sex, and stressful life events in the prediction of episodes of major depression // *Am. J. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 161. — P. 631–636.
26. Kretschmer W. Begriff, Geschichte und wissenschaftliche Stellung des sensitiven Beziehungswahnes / In: *Der sensitive Beziehungswahn.* — 4. Aufl. — Berlin; Heidelberg; N.-Y., 1966. — 246 s.
27. Lange J. Die Paranoiafrage / In: *Aschaffenburgs Handbuch.* — Leipzig, 1927. — 56 s.
28. Liu R. T., Alloy L. B. Stress generation in depression: A systematic review of the empirical literature and recommendations for future study // *Clin. Psychol. Rev.* — 2010. — Vol. 3. — № 5. — P. 582–593.
29. Maier H. Über Katathyme Wahnbildung und Paranoia // *Zeitschrift fuer die Gesamte Neurologie und Psychiatrie.* — Bd. 13. — 1912. — P. 555–610.
30. Millon Th. Depressive Personality Disorders: The Giving-Up Pattern // In: *Disorders of Personality DSM-IV and Beyond.* — John Wiley & Sons, 1996. — P. 287–321.
31. Millon Th. *Disorders of Personality DSM-IV and Beyond.* — N.Y.; Toronto; Singapore, 1996. — 818 p.
32. Monroe S. M., Simons A. D. Diathesis–stress theories in the context of life stress research implications for the depressive disorders // *Psychological Bulletin.* — 1991. — Vol. 110. — № 3. — P. 406–425.
33. Morse J. Q., Robins C. J. Personality-life event congruence effects in late-life depression // *J. of Affective Disorders.* — 2005. — Vol. 84. — P. 25–31.
34. Ormel J., Oldehinkel A. J., Brilman E. I. The interplay and etiological continuity of neuroticism, difficulties, and life events in the etiology of major and subsyndromal, first and recurrent depressive episodes in later life // *Am. J. Psychiatry.* — 2001. — Vol. 158. — P. 885–891.
35. Ormel J., Oldehinkel A. J., Vollebergh W. Vulnerability before, during, and after a major depressive episode // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 61. — P. 990–996.
36. Ormel J., Wohlfarth T. How neuroticism, long-term difficulties, and life situation change influence psychological distress: a longitudinal model // *J. Pers. Soc. Psychol.* — 1991. — Vol. 60. — № 5. — P. 744–755.
37. Rijdsdijk F. V., Sham P. C., Sterne A. et al. Life events and depression in a community sample of siblings // *Psychol. Med.* — 2001. — Vol. 31. — P. 401–410.
38. Safford S. M., Alloy L. B., Abramson L. Y. et al. Negative cognitive style as a predictor of negative life events in depression-prone individuals: A test of the stress generation hypothesis // *J. of Affective Disorders.* — 2007. — Vol. 99. — P. 147–154.
39. Simons A. D., Angell K. A., Monroe S. M. et al. Cognition and stress in depression: Cognitive factors and the definition, rating, and generation of negative life events // *J. of Abnormal Psychology.* — 1993. — Vol. 102. — № 4. — P. 584–591.
40. Warheit G. J. Life events, coping, stress, and depressive symptomatology // *Am. J. Psychiatry.* — 1979. — Vol. 136. — № 4. — P. 502–507.
41. Wernike C. Die Überwertigen Ideen / In: *Wernike C. Grundriss der Psychiatrie in klinischen Vorlesungen.* — 15 Vorlesung. — Leipzig: Thime, 1906. — P. 140–149.
42. Young C. C., La Montagne L. L., Dietrich M. S. et al. Cognitive vulnerabilities, negative life events, and depressive symptoms in young adolescents // *Arch. Psychiatr. Nurs.* — 2012. — Vol. 26. — № 1. — P. 9–20.
43. Yang H. J., Chiu Y. J., Soong W. T. et al. The roles of personality traits and negative life events on the episodes of depressive symptoms in non-referred adolescents: A 1-year follow-up study // *J. of Adolescent Health.* — 2008. — Vol. 42. — № 4. — P. 378–385.

Смулевич Анатолий Болеславович — доктор медицинских наук, профессор, академик РАМН, руководитель отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

Смирнова Ксения Владимировна — очный аспирант кафедры психиатрии и психосоматики Первого МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва

E-mail: dott.ssasmi@yandex.ru

УДК 616.89; 616.894-053.8

АpoE-генотип и психические нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с болезнью Альцгеймера

Селезнева Н. Д., Гаврилова С. И., Рощина И. Ф., Коровайцева Г. И.
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



13

Накоплены многочисленные данные об отрицательном влиянии носительства $\epsilon 4$ -аллеля ApoE-гена на показатели когнитивного функционирования у родственников пациентов с болезнью Альцгеймера (БА). Вопрос о существовании предикторов прогрессирования когнитивных нарушений у родственников пациентов с БА остается открытым.

Цель исследования: поиск специфических предикторов прогрессирования когнитивных нарушений у родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

Материал: дети и сибсы пациентов с БА.

Методы: клинико-психопатологический, экспериментально-психологический, психометрический, молекулярно-генетический, томографический, статистический.

Проведен сравнительный анализ частоты и характера психических нарушений когнитивного и некогнитивного спектра у 110 детей и 24 сибсов пациентов с БА в зависимости от ApoE-генотипа. Установлена более высокая частота ApoE4(+)-генотипа среди родственников 1-й степени родства лиц с БА по сравнению с российской популяцией. Не обнаружено статистически значимых различий в частоте синдрома мягкого когнитивного снижения (МСИ), психоорганического синдрома и депрессивных реакций дезадаптации у родственников пациентов с БА в зависимости от ApoE-генотипа. Частота признаков, свидетельствующих о конституциональной недостаточности когнитивного функционирования, не имела статистически значимой ассоциации с ApoE4(+)-генотипом, однако выявлена тенденция к их большей частоте у носителей $\epsilon 4$ -аллеля. В группе детей личностная акцентуация по возбудимому и тревожно-мнительному типу статистически значимо ассоциировалась с ApoE4(+)-генотипом, тогда как нормотимический тип личности и реакции раздражительной слабости — с ApoE4(-)-генотипом. В группе сибсов статистически достоверная корреляция с ApoE4(+)-генотипом установлена только для низкого уровня успеваемости в школе.

Результаты исследования могут быть положены в основу дальнейшего поиска предикторов прогрессирования когнитивного дефицита у родственников пациентов с БА с целью разработки программы коррекционно-реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита у лиц, относящихся к группе высокого риска по БА.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера (БА); дети и сибсы пациентов с БА; ApoE-генотип; когнитивные и некогнитивные нарушения

An extensive data on the negative impact of the $\epsilon 4$ allele ApoE-gene carrying on cognitive performance in relatives of patients with Alzheimer's disease (AD) are accumulated. Question of the existence of the predictors of progression of cognitive disorders in relatives of patients with AD remains opened.

Objective of the study was to look for the specific predictors of cognitive decline progression in first-degree relatives of patients with AD.

Subjects: children and siblings of patients with AD.

Methods: clinical, psychopathological, experimental psychological, psychometric, ApoE-genotyping, neuroimaging and statistical.

A comparative analysis of the frequency and nature of mental disorders of cognitive and non-cognitive spectrum among 110 children and 24 siblings of patients with AD according to ApoE-genotype was conducted. It was revealed a higher frequency ApoE4(+)-genotype among first-degree relatives of patients with AD compared to Russian population. There were no significant differences in the frequency of the MCI syndrome, psycho-organic syndrome and depressive reactions of desadaptation in relatives of patients with AD, depending on the ApoE-genotype. The frequency of signs that a constitutional deficiency of cognitive functioning, although it did not have a significant association with ApoE4(+)-genotype, but there was a trend to higher frequency of $\epsilon 4$ allele carriers.

The personality accentuation of excitability and anxiety-sensitivity statistically correlated with ApoE4(+)-genotype in the group of children, whereas normothymic personality type and reactions of irritability were associated with ApoE4(-)-genotype.

A significant correlation with ApoE4(+)-genotype was identified only for low level school performance in the group of siblings.

The results can be the basis for further search of predictors of progression of cognitive deficits in relatives of patients with AD in order to develop a program of correction and rehabilitation measures aimed at preventing the progression of cognitive deficits in individuals at high risk for AD.

Keywords: Alzheimer's disease (AD); children and siblings of patients with AD; ApoE-genotype; cognitive and non-cognitive disorders

На сегодняшний день полиморфизм в гене аполипротеина E (ApoE) является наиболее общим фактором риска развития поздней формы БА независимо от наличия случаев заболевания в семейном анамнезе [6]. Степень риска развития болезни зависит от того, какой вариант гена ApoE присутствует у носителя. При исследовании ряда популяций показано, что частота $\epsilon 4$ -аллеля гена ApoE достоверно повышается по сравнению с контрольной группой того же этнического происхождения не только в группах больных с поздней формой БА, но и в группах со спорадическими случаями ранней формы заболевания [3; 12; 27; 32].

Частота аллеля $\epsilon 4$ в группах людей с БА и без нее несколько отличается в различных популяциях. Так, для европейских популяций, популяций белых американцев и этнически русских из российской популяции в выборках лиц без признаков деменции частота $\epsilon 4$ составляет 10–15%, а в группах пациентов с БА — 30–50% [2; 3; 13; 29; 36].

К настоящему времени накоплены многочисленные данные о длительном преклиническом этапе БА, характеризующимся нейроморфологическими изменениями, типичными для БА, и легкими когнитивными расстройствами. Однако до сих пор не существует эффективных средств, предотвращающих развитие БА или значимо отодвигающих возраст манифестации клинических проявлений заболевания.

По мнению специалистов, именно превентивное направление в разработке новых терапевтических стратегий наиболее перспективно. В этой связи представляется очень важным определение тех групп населения, которые могут стать объектом превентивной терапии. Изучение феноменологии и динамики когнитивных изменений у родственников 1-й степени родства пациентов с БА представляется чрезвычайно актуальной задачей.

В ранних работах, проводившихся в этом направлении, когорты для исследования составляло небольшое число лиц. Так, A. La Rue и соавт. [22; 23], обследовавшие 40 детей пациентов с БА (средний возраст 56 лет), показали более выраженное снижение памяти и более низкие показатели в некоторых нейропсихологических тестах по сравнению с группой контроля. В исследовании G. W. Small и соавт. [34], проводившемся на протяжении 2,5 лет, установлены более низкие показатели когнитивных тестов у 19 детей пациентов с БА по сравнению с 14 лицами из группы контроля.

Подтверждением возможности выявления на преклиническом этапе заболевания специфических когнитивных нарушений у родственников 1-й степени родства лиц с БА послужили данные о большей частоте (55%) когнитивного дефицита по сравнению с группой контроля (20%) [8]. Показан также более ранний и более выраженный когнитивный дефицит у родственников больных с ранним началом БА по сравнению с заболевшими в позднем возрасте и группой контроля [21].

В более поздних исследованиях большое внимание уделялось роли носительства $\epsilon 4$ -аллеля ApoE-гена у родственников лиц с БА. L. A. Cupples и соавт. [14]

и H. Payami и соавт. [26], в частности, показали, что риск развития БА у родственников 1-й степени родства, имеющих ApoE4(+)-генотип, оказывается максимальным.

В недавнем проспективном 33-месячном исследовании R. J. Caselli и соавт. [11] установили более низкие показатели вербальной памяти (запоминание и воспроизведение) и усвоения практических навыков у 87 родственников 1-й степени родства пациентов с БА (средний возраст 60 лет), являвшихся носителями ApoE4(+)-гена, по сравнению с 93 родственниками, не имевшими $\epsilon 4$ -аллель.

J. A. Levy и соавт. [24] получили сходные данные. У родственников пациентов с БА — носителей $\epsilon 4$ -аллеля в отличие от не носителей установлены более низкие результаты по тестам, оценивающим вербальное запоминание и воспроизведение, внимание, а также рабочую память.

В крупном исследовании M. A. Sager и соавт. [31], включившем 452 родственника пациентов с БА (45% из которых являлись гетерозиготными или реже гомозиготными по $\epsilon 4$ -аллелю ApoE-гена), оценивали влияние $\epsilon 4$ -аллеля ApoE4-гена на показатели когнитивных функций. У носителей $\epsilon 4$ -аллеля оказались достоверно более низкие результаты только по показателю зрительно-пространственной функции из всей батареи нейропсихологических тестов. Установлено также отрицательное влияние $\epsilon 4$ -аллеля на результаты выполнения некоторых тестов у родственников более пожилого возраста.

В 2009–2010 гг. были проведены пилотные исследования, направленные на поиск нарушений в эпизодической памяти и когнитивном контроле у носителей генотипа ApoE4(+), — родственников 1-й степени родства пациентов с БА, а также на проверку предположения о компенсации имеющихся у них нарушений эпизодической памяти за счет мобилизации системы когнитивного контроля [1; 7; 28]. Обследовано 36 человек (восемь мужчин, 28 женщин в возрасте от 24 до 68 лет). Из них 14 испытуемых были носителями генотипа ApoE4(+), остальные — носителями генотипа ApoE4(-). У здоровых носителей генотипа ApoE4(+), обнаружены специфические нарушения эпизодической памяти (ослабление опоры на автоматические процессы узнавания, поверхностное кодирование стимулов), а также специфическое снижение эффективности переключения между задачами. В проспективных исследованиях эти показатели могут быть использованы при построении прогностических моделей риска развития БА у здоровых носителей генотипа ApoE4(+). В целом сделан вывод о том, что повышение риска развития БА у носителей генотипа ApoE4(+) обусловлено сочетанием патологических и непатологических процессов когнитивного старения.

Таким образом, результаты приведенных исследований показали отрицательное влияние носительства $\epsilon 4$ -аллеля ApoE-гена на показатели когнитивного функционирования. Вместе с тем подчеркивается необходимость увеличения численности обследуемых когорт и проспективного изучения динамики когнитивных нарушений.

Целью настоящего исследования является направленный поиск специфических предикторов прогрессирования когнитивных нарушений, позволяющих оценить прогноз нарастания когнитивного дефицита и/или развития БА среди родственников 1-й степени родства пациентов с БА.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследование было предложено 186 родственникам 1-й степени родства пробандов с БА, 52 из которых (28%) от обследования отказались. Полное обследование проведено 134 родственникам (49 мужчин, 85 женщин). Число пробандов и соответственно семей составило 114. Из них в 96 семьях оказалось по одному родственнику 1-й степени родства, в 18 семьях — по два-три (в девяти семьях — двое детей, в одной — трое детей, в трех — дети и сибсы, в четырех — два сибса, в одной семье — три сибса).

От всех обследованных родственников было получено информированное согласие на проведение клинико-психопатологического, нейропсихологического, томографического и генетического исследований.

Из 134 обследованных 110 человек были детьми пробандов, 24 — сестрами или братьями пробандов (табл. 1). Средний возраст группы родственников в целом составил $47,6 \pm 12,4$ года (24–79 лет): для детей — $44,1 \pm 9,5$ года (24–74 года), для сибсов — $63 \pm 10,8$ года (33–79 лет).

Применялись следующие **методы исследования**: клинико-психопатологический, клинико-катамнестический, экспериментально-психологический, психометрический, молекулярно-генетический, томографический и статистический.

Молекулярно-генетическое исследование осуществлялось в лаборатории молекулярной генетики мозга Научного центра психического здоровья РАМН (руководитель — доктор биологических наук, профессор

Е. И. Рогаев). Геномная ДНК выделялась из лейкоцитов периферической крови с помощью стандартной методики фенол/хлороформной экстракции. Генотипирование АроЕ-аллелей проводилось методом полимеразной цепной реакции по стандартной процедуре [3].

МРТ-исследование (метод прижизненной нейровизуализации головного мозга с помощью магнитно-резонансной томографии — МРТ) проводилось на магнитно-резонансном томографе «Образ-1» с напряжением магнитного поля 0,12Т с толщиной среза от 4 до 8 мм.

Исследование проводилось с получением Т1-, Т2-взвешенных изображений в аксиальной, сагиттальной и фронтальной проекциях.

Для определения достоверных различий между величинами при **статистической** обработке данных использовался критерий Стьюдента — для количественных показателей и критерий χ^2 (критерий Пирсона) — для качественных признаков. Различия считались статистически достоверными при $p < 0,05$.

Инструментами исследования были:

- 1) клиническая карта обследуемого;
- 2) формализованный инструмент клинической и психопатологической оценки состояния пациента, включающий шкалы MMSE (*Mini-Mental State Examination*) — мини-тест оценки когнитивных функций [16]; шкала Гамильтона для оценки депрессии [19]; шкала Гамильтона для оценки тревоги [18]; модифицированная шкала Хачински (*Hachinski V. C., 1978*) для дифференциации первично-дегенеративных заболеваний от церебрально-сосудистых;
- 3) психодиагностический комплекс, направленный на оценку когнитивной и личностной сферы (с применением психометрического и нейропсихологического подходов). В психодиагностический комплекс входили: а) экспресс-методика для исследования когнитивной сферы [4]; б) тест Мюнстерберга [5]; в) 6-й субтест теста Векслера (ИМАТОН, 2002); г) тест Кеттела (ИМАТОН, 2003); д) тест Спилбергера–Ханина [5].

Таблица 1

Распределение родственников 1-й степени родства пациентов с БА по возрасту, полу, уровню образования и генотипу АроЕ4(±)

Параметр	Группа в целом (n = 134)				Дети (n = 110)				Сибсы (n = 24)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)	
	83	61,9	51	38,1	68	61,8	42	38,2	15	62,5	9	37,5
Средний возраст, лет	$47,6 \pm 12,4$ (24–79)				$44,1 \pm 9,5$ (24–74)				$63 \pm 10,8$ (33–79)			
Средний возраст в зависимости от АроЕ-генотипа, лет	$47,9 \pm 12,2$ (24–79)		$46,9 \pm 12,1$ (28–74)		$44,5 \pm 9,6$ (24–63)		$43,3 \pm 9,4$ (28–43)		$63,1 \pm 11,8$ (33–79)		$62,9 \pm 9,6$ (42–72)	
Пол:												
– мужской;	49 (36,6%)				46 (41,8%)				3 (12,5%)			
– женский	85 (63,4%)				64 (58,2%)				21 (87,5%)			
Пол в зависимости от АроЕ-генотипа:												
– мужской;	30	36,1	19	37,3	29	42,6	17	40,5	1	6,7	2	22,2
– женский	53	63,9	32	62,7	39	57,4	25	59,5	14	93,3	7	77,8
Уровень образования:												
– высшее;	73	88	41	80,4	63	92,6	36	85,7	10	66,7	5	55,6
– среднее	10	12	10	19,6	5	7,4	6	14,3	5	33,3	4	44,4

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

При молекулярно-генетическом исследовании в 38,1% случаев (51 человек) установлено наличие ε4-аллеля АроЕ-гена, в 61,9% случаев (83 человека) — его отсутствие. Как в группе в целом, так и в группах детей и сибсов преобладали лица с генотипом АроЕ4(-).

Диагноз МСИ поставлен в 8,4% случаев с генотипом АроЕ4(-) и в 7,8% случаев с генотипом АроЕ4(+). У детей с синдромом МСИ генотип АроЕ4(+) был определен в 1,7 раза чаще, чем генотип АроЕ4(-). У сибсов с МСИ, напротив, в 1,5 раза чаще отмечен генотип АроЕ4(-), чем генотип АроЕ4(+) (табл. 2). Все указанные различия не имели статистической значимости. Симптомы когнитивного снижения у сибсов с синдромом МСИ появились в среднем в 75,3 года, у детей — в 56,2 года. В одном случае у дочери пробанда, имевшей генотип АроЕ3/3, в возрасте 54 лет развилась БА.

Психоорганический синдром (преимущественно церебрально-сосудистого генеза) диагностирован в 33,7% случаев (36,7% детей и 41,7% сибсов). Ассоциации частоты психоорганического синдрома с АроЕ4(+)-генотипом в группах не установлено.

Диагноз депрессивной реакции дезадаптации поставлен в 31,3% случаев (38,2% детей, 20,8% сибсов).

Таблица 2

Частота психических нарушений в группе в целом, в группах детей и сибсов в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)					Дети (n = 110)					Сибсы (n = 24)				
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—
	83	61,9	51	38,1		68	61,8	42	38,2		15	62,5	9	37,5	
<i>Диагноз</i>															
БА с ранним началом	1	1,2	0	0	—	1	1,5	0	0		0	0	0	0	—
МСИ	7	8,4	4	7,8	0,9	2	2,9	2	4,8	0,6	5	33,3	2	22,2	0,6
Психоорганический синдром	30	36,1	20	39,2	0,7	23	33,8	17	40,5	0,5	7	46,7	3	33,3	0,5
Депрессивная реакция дезадаптации	24	28,9	18	35,3	0,4	22	32,4	15	35,7	0,7	2	13,3	3	33,3	0,3
Норма	21	25,4	9	17,7	0,3	20	29,4	8	19,0	0,2	1	6,7	1	11,1	0,7

Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 3

Характеристика успеваемости в школе и профессионального роста в сравниваемых группах в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)					Дети (n = 110)					Сибсы (n = 24)				
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—
	83	61,9	51	38,1		68	61,8	42	38,2		15	62,5	9	37,5	
<i>Успеваемость в школе</i>															
Отличная	19	22,9	7	13,7	0,2	14	20,7	5	11,9	0,2	5	33,3	2	22,2	0,3
Хорошая	54	65,1	32	62,7	0,3	46	67,5	30	71,4	0,7	8	53,3	2	22,2	0,1
Посредственная	10	12	12	23,5	0,08	8	11,8	7	16,7	0,5	2	13,3	5	55,5	0,02*
<i>Профессиональный рост</i>															
Есть (был)	48	57,8	27	52,9	0,6	41	60,3	22	52,4	0,2	7	46,7	5	55,6	0,7
Нет (не было)	35	42,2	24	47,1	0,6	27	39,7	20	47,6	0,2	8	53,3	4	44,4	0,7

* Различия достоверны при $p < 0,05$.

В группе в целом отмечалось некоторое преобладание частоты указанного патологического состояния у лиц с генотипом АроЕ4(+) по сравнению с генотипом АроЕ4(-): 35,3 и 28,9% соответственно (различия статистически незначимы, $p = 0,4$). В группе сибсов этот диагноз был поставлен в 2,5 раза чаще у лиц с генотипом АроЕ4(+): у 33,3 и у 13,3% соответственно ($p = 0,3$). В группе детей ассоциации генотипа АроЕ с данной патологией не установлено (различия статистически недостоверны).

Невысокие показатели школьной успеваемости чаще отмечались у лиц с генотипом АроЕ4(+) как в группе в целом, так и в группах детей и сибсов по сравнению с обследованными с генотипом АроЕ4(-): в группе в целом 23,5 и 12% соответственно; у детей — 16,7 и 11,8%; у сибсов — 55,5 и 13,3%. В группе в целом и в группе детей различия не достигали уровня достоверности ($p = 0,08$ и $p = 0,5$); у сибсов различия достоверны, $p = 0,02$ (табл. 3).

Отсутствие профессионального роста в группе в целом не зависело от АроЕ-генотипа. У детей — носителей генотипа АроЕ4(+) оно отмечалось в 1,2 раза чаще, чем у детей с генотипом АроЕ4(-): 47,6 и 39,7% случаев соответственно (различия статистически незначимы, $p = 0,2$). Обратная картина установлена у сиб-

сов — в 1,2 раза чаще при наличии генотипа АроЕ4(–) (различия также незначимы, $p = 0,7$).

Частота моно- и мультимодальной конституциональной недостаточности когнитивных функций в анамнезе (трудности усвоения точных наук, запоминания цифрового материала, имен и фамилий, трудности ориентировки в пространстве и запоминания лиц, затруднения усвоения мануальных навыков, «корявость» почерка, моторная неловкость) в зависимости от АроЕ-генотипа в группах детей и сибсов, а также в группе в целом представлена в табл. 4.

В группе в целом частота разных видов когнитивной конституциональной недостаточности не различалась достоверно у лиц с генотипом АроЕ4(–) и с генотипом АроЕ4(+) — в 73,5 и 60,8% случаев соответственно.

Также не было статистически достоверных различий в частоте 1-го, 2-го или 3-го видов недостаточности

в зависимости от генотипа АроЕ4(±) как у детей, так и у сибсов (см. табл. 4).

Виды конституциональной недостаточности когнитивных функций в зависимости от АроЕ-генотипа

В группе в целом (табл. 5) трудности запоминания цифрового материала и усвоения мануальных навыков статистически достоверно чаще отмечены у лиц с генотипом АроЕ4(+) ($p = 0,03$ и $p = 0,02$ соответственно). Трудности усвоения точных наук, запоминания имен и фамилий, трудности ориентировки в пространстве и запоминания лиц, «корявость» почерка и моторная неловкость также несколько чаще встречались у лиц с генотипом АроЕ4(+), но эти различия недостоверны.

Как у детей, так и у сибсов, имеющих генотип АроЕ4(+), выявлена несколько большая частота практически всех вышеперечисленных видов конституциональной когнитивной недостаточности, однако эти

Таблица 4

Сравнительная частота количества различных видов конституциональной недостаточности когнитивных функций в группе в целом, в группах детей и сибсов в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)				Дети (n = 110)				Сибсы (n = 24)				p
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	
АроЕ-генотип	АроЕ4(–)		АроЕ4(+)		АроЕ4(–)		АроЕ4(+)		АроЕ4(–)		АроЕ4(+)		—
	83	61,9	51	38,1	68	61,8	42	38,2	15	62,5	9	37,5	
Отсутствие конституциональной недостаточности	22	26,5	20	39,2	26	38,2	17	40,5	7	46,7	3	33,3	0,5
с 1 видом	20	24,1	15	29,4	15	22,1	13	30,9	5	33,3	2	22,2	0,6
с 2 видами	16	19,3	10	19,6	11	16,2	8	19	2	8,3	2	22,2	0,6
с 3 видами	17	20,5	6	11,7	8	11,7	4	9,5	1	6,7	2	22,2	0,3
с 4 видами	5	6	0	0	5	7,4	0	0	0	0	0	0	
с 5 видами	3	3,6	0	0	3	4,4	0	0	0	0	0	0	
Всего с наличием различных видов недостаточности	61	73,5	31	60,8	42	61,8	25	59,2	8	53,3	6	66,7	0,5

Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 5

Сравнительная частота разновидностей когнитивной конституциональной недостаточности в группе в целом, в группах детей и сибсов в зависимости от АроЕ4-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)					Дети (n = 110)					Сибсы (n = 24)				
	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p	n	%	n	%	p
АроЕ-генотип	АроЕ4(–)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(–)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(–)		АроЕ4(+)		—
	83	61,9	51	38,1		68	61,8	42	38,2		15	62,5	9	37,5	
<i>Разновидности конституциональной недостаточности когнитивных функций</i>															
Трудности усвоения точных наук	17	20,3	12	23,5	0,7	11	16,1	8	19	0,3	6	40	4	44,4	0,5
Трудности запоминания цифрового материала	16	31,4	18	35,3	0,03*	14	20,6	15	35,7	0,08	2	13,3	3	33,3	0,2
Трудности запоминания имен и фамилий	24	28,9	18	35,3	0,3	23	27,7	16	38,1	0,6	1	6,7	2	22,2	0,1
Затруднения ориентировки в пространстве	15	18,1	16	31,4	0,07	15	22	14	33,3	0,2	1	6,7	2	22,2	0,1
Трудности запоминания лиц	13	15,7	9	17,6	0,8	12	17,6	7	16,7	0,9	1	6,7	2	22,2	0,1
Затруднения усвоения мануальных навыков	15	18,1	22	43,1	0,02*	19	27,9	18	42,9	0,1	3	20	3	33,3	0,5
«Корявость» почерка	5	6	5	9,8	0,4	4	5,9	4	9,5	0,6	1	6,7	1	11,1	0,7
Моторная неловкость	10	12	7	16,7	0,8	8	11,8	5	11,9	0,9	2	13,3	2	22,2	0,6

* Различия достоверны при $p < 0,05$.

различия не достигали статистически достоверного значения. Это не относится к группе детей, у которых различий в частоте показателей «трудности запоминания лиц» и «моторной неловкости» в зависимости от АроЕ4(±)-генотипа не установлено.

Объективно выявляемые когнитивные нарушения

Помимо родственников, которым при обследовании был поставлен диагноз БА и МСИ, у значительной части обследованных выявлены когнитивные нарушения, не достигающие синдромального или нозологического уровня. Из 122 человек *нарушение концентрации внимания в статусе* отмечалось в 36,9% случаев, различий между группами детей и сибсов по этому признаку не установлено (соответственно 37,7 и 31,2%). Ассоциации нарушения концентрации внимания с генотипом АроЕ в группах также не отмечено (табл. 6).

Трудности усвоения новой информации в течение 2–10 последних лет ко времени обследования в группе родственников в целом отмечены в 34,4% случаев (у 33,9% детей и 37,5% сибсов). В группе в целом

ассоциации с АроЕ-генотипом не установлено. В группе детей трудности усвоения новой информации в 1,2 раза чаще ($p = 0,5$) отмечались у лиц с генотипом АроЕ4(-), тогда как в группе сибсов — в 1,3 раза чаще ($p = 0,5$) при наличии генотипа АроЕ4(+). (различия статистически незначимы).

Затруднение припоминания давних событий (в течение 2–10 последних лет к началу обследования) отмечалось в группе в целом в 13,1% случаев (у 11,3% детей и 25% сибсов). В группе в целом частота указанной патологии не зависела от генотипа АроЕ. В группе детей затруднения в 1,7 раза чаще ($p = 0,4$) встречались у лиц с генотипом АроЕ4(+); в группе сибсов — в 2,3 раза чаще с генотипом АроЕ4(-) ($p = 0,6$). Все указанные различия не достигали статистической значимости.

Объективно выявляемые психопатологические нарушения

Астенические расстройства (сниженная работоспособность, повышенная утомляемость), обусловленные утомлением и стрессом и длящиеся от одного года до 10 лет, в группе в целом отмечались в 35,8%

Таблица 6

Сравнительная частота признаков когнитивных нарушений в группе в целом, в группах детей и сибсов при объективном обследовании в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 122)				Дети (n = 106)				p	Сибсы (n = 16)				p
	n	%	n	%	n	%	n	%		n	%	n	%	
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—
	75	61,5	47	38,5	66	54,2	40	37,7		9	56,2	7	43,8	
Нарушение концентрации внимания	28	37,3	17	36,2	25	37,9	15	37,5	1	3	33,3	2	28,6	0,8
Трудности усвоения новой информации	27	36	15	31,9	24	36,4	12	30,0	0,5	3	33,3	3	42,6	0,5
Трудности припоминания давних событий	9	12	7	14,9	6	9	6	15	0,4	3	33,3	1	14,3	0,6

Различия статистически значимы при $p < 0,05$.

Таблица 7

Сравнительная частота психопатологических нарушений, выявляемых при объективном обследовании в общей группе родственников пациентов с БА, в том числе у детей и сибсов, в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)				p	Дети (n = 110)				p	Сибсы (n = 24)				p
	n	%	n	%		n	%	n	%		n	%	n	%	
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—
	83	61,9	51	38,1		68	61,8	42	38,2		15	62,5	9	37,5	
<i>Астенические нарушения при объективном обследовании</i>															
Пониженная работоспособность, повышенная утомляемость	29	34,9	19	37,2	—	26	38,2	16	38,1	—	3	20	3	33,3	0,5
Нарушение сна	10	12	10	19,6	0,2	5	7,4	5	11,9	0,4	5	33,3	5	55,6	0,3
Раздражительная слабость	52	62,7	20	39,2	0,01*	46	67,6	16	38,1	0,002*	6	40	4	44,4	0,8
<i>Аффективные и фобические расстройства при объективном обследовании</i>															
Эмоциональная неустойчивость	44	53	26	51		38	55,9	22	52,4		6	40	4	44,4	0,09
Подавленное настроение	40	48,2	29	56,9	0,3	31	45,6	24	57,1	0,3	9	60	5	55,6	0,09
Тревога	36	43,4	23	45,1		31	45,6	19	45,2		5	33,3	4	44,4	0,3
Страхи (в том числе альцгеймерофобия)	58	69,9	34	66,7		50	73,5	26	61,9	0,2	8	53,3	8	88,9	0,07

* Различия достоверны при $p < 0,05$.

случаев и не зависели от АроЕ-генотипа. В группе детей их частота составила 38,3% случаев и также не ассоциировалась с генотипом АроЕ. В группе сибсов частота лиц с указанными проявлениями в 1,7 раза преобладала при наличии генотипа АроЕ4(+): 33,3 и 20% соответственно ($p = 0,5$) (различия статистически незначимы) (табл. 7).

Дисомнические расстройства отмечались в группе в целом в 14,9% случаев (у 9,1% детей и 41,7% сибсов). Как в общей группе, так и среди детей и сибсов нарушения чаще (в 1,6–1,7 раза) отмечались у лиц с генотипом АроЕ4(+) ($p = 0,2$) (различия статистически незначимы).

Симптомы раздражительной слабости обнаруживались в группе в целом у 53,7% обследованных (у 56,4% детей и 41,7% сибсов). В общей группе и среди детей частота встречаемости этого признака преобладала при наличии генотипа АроЕ4(-) статистически достоверно (соответственно $p = 0,01$ и $p = 0,002$).

Эмоциональная неустойчивость выявлена в 44,8% случаев, в том числе у 54,5% детей и 41,7% сибсов. Ассоциации этого признака с АроЕ4(±)-генотипом не установлено (см. табл. 7).

Симптомы подавленного настроения встречались у 51,2% родственников, у 50% детей и 58,3% сибсов. Более чем в трети случаев (38,1%) обнаружена взаимосвязь этого симптома с неблагоприятной семейной ситуацией, обусловленной заболеванием пробанда.

В общей группе и среди детей подавленное настроение чаще (статистически недостоверно) отмечалось у лиц с генотипом АроЕ4(+) ($p = 0,3$). В группе сибсов частота этого симптома была примерно равной при АроЕ4(+)- и АроЕ4(-)-генотипах.

Готовность к *тревожным реакциям* наблюдалась у 44% обследованных группы в целом (45,4% детей и 37,5% сибсов). В трети случаев (32,8%) установлен их реактивно-ситуативный характер, обусловленный болезнью пробанда. В общей группе и в группе детей ас-

Таблица 8

Сравнительная частота церебральных жалоб в группе в целом, в группах детей и сибсов в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)				Дети (n = 110)				Сибсы (n = 24)			
	n		%		n		%		n		%	
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)	
	83	61,9	51	38,1	68	61,8	42	38,2	15	62,5	9	37,5
В анамнезе цефалгия органического генеза (щипцовые роды, черепно-мозговая травма в детстве, менингит)	4		1		4		1		0		0	
Артериальная гипертензия	10		3		6		1		4		2	
Гипотония	8		1		6		0		2		1	
Метеопатия	7		6		6		6		1		0	
Как проявления астении	3		4		2		4		1		0	
Неясного генеза	6		4		6		2		0		2	
Всего	38	45,8	19	37,2	30	44,1	14	33,3	8	53,3	5	55,6

Таблица 9

Сравнительная частота личностных характеристик в группе родственников в целом, среди детей и сибсов, в том числе в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 134)				p	Дети (n = 110)				p	Сибсы (n = 24)				p
	n		%			n		%			n		%		
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		—
	83	61,9	51	38,1		68	61,8	42	38,2		15	62,5	9	37,5	
Нормотимическая	48	54,2	18	35,3	0,01*	38	55,9	13	30,9	0,01*	10	66,7	5	55,5	0,6
Возбудимо-раздражительная акцентуация	9	10,9	13	25,5	0,02*	8	11,8	11	26,2	0,05*	1	6,7	2	22,2	0,3
Тревожно-мнительная акцентуация	3	3,6	10	19,6	0,002*	2	2,9	9	21,4	0,007*	1	6,7	1	11,1	0,7
Истероидная (возможно с ипохондрическими жалобами) акцентуация	10	12,1	2	3,9	0,07	8	11,8	2	4,8	0,2	2	13,3	0	0	0,3
Эмоционально-лабильная акцентуация	7	8,4	6	11,8	0,3	6	8,8	5	11,9	0,06	1	6,7	1	11,1	0,7
Шизотимическая акцентуация	6	7,2	2	3,9	0,4	6	8,8	2	4,8	0,4	0	0	0	0	—

* Различия достоверны при $p < 0,05$.

социации с АроЕ-генотипом не установлено, а в группе сибсов тревожные реакции в 1,3 раза чаще встречались у лиц с генотипом АроЕ4(+).

Фобии (в том числе *альцгеймерофобия*) обнаружены в группе в целом у большинства (68,7%) обследованных (у 69,1% детей и 66,7% сибсов). Ни в группе в целом, ни среди детей или сибсов ассоциации фобий с АроЕ-генотипом не установлено, хотя у сибсов страхи чаще (в 1,7 раза) выявлялись при наличии генотипа АроЕ4(+)
($p = 0,07$) (различия статистически незначимы).

Так называемые *церебральные жалобы* (частые головные боли, головокружения, тяжесть в голове) установлены в 43,3% случаев (у 40% детей и 54,2% сибсов). В анамнезе у них имелись указания на осложненные роды, перенесенные в детстве нетяжелые черепно-мозговые травмы, менингит; в среднем возрасте отмечалась артериальная гипертензия или гипотония; головные боли носили метеозависимый характер и были связаны с переутомлением; в части случаев их генез был неясен (табл. 8). Ассоциации церебральных жалоб с генотипом АроЕ не установлено.

Клинический анализ показал, что нормотимический склад личности у обследованных был преобладающим (54,2%). Он встречался статистически значимо чаще (табл. 9) у лиц с генотипом АроЕ4(-) как в общей группе родственников пациентов с БА ($p = 0,01$), так и среди детей ($p = 0,01$).

В *общей группе* родственников с генотипом АроЕ4(+)
статистически значимо чаще отмечена личностная акцентуация по возбудимому ($p = 0,03$) и тревожно-мнительному типам ($p = 0,03$).

Среди детей больных генотип АроЕ4(+)
достоверно ассоциировался с возбудимым типом акцентуации ($p = 0,04$). В группе *сибсов* ассоциация АроЕ4(+)-генотипа с возбудимым типом акцентуации оказалась статистически незначимой ($p = 0,3$).

Выявлен аналогичный характер ассоциации генотипа АроЕ4(+)
с акцентуацией тревожно-мнительного типа: у *детей* — на уровне статистической значимости ($p = 0,03$), у *сибсов* эта ассоциация не достигала уровня статистической значимости ($p = 0,7$).

МРТ-исследование головы проведено у 126 родственников (восемь человек по разным причинам от обследования отказались). По данным МРТ-исследования патологических изменений не обнаружено у 49,2% обследованных (табл. 10). Признаки наружной, внутренней, а также сочетанной наружной и внутренней сообщающейся гидроцефалии выявлены у 34,9%. Сочетание наружной и внутренней гидроцефалии с признаками церебрально-сосудистой патологии установлено у 13,5% обследованных. У трех человек диагностированы только сосудистые изменения, одного человека — микроаденома гипофиза. У одного пациента выявлена врожденная субарахноидальная киста. Ассоциаций результатов МРТ-исследования с АроЕ4-генотипом не установлено.

ОСНОВНЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

1. Частота АроЕ4(+)-генотипа (38,1%) среди родственников 1-й степени родства пациентов с БА намного выше, чем в выборках лиц без признаков деменции, у которых частота $\epsilon 4$ -аллеля АроЕ-гена составляет 10–15%.

2. Не обнаружено статистически значимых различий в частоте синдрома МСИ, психоорганического синдрома и депрессивных реакций дезадаптации у родственников лиц с БА в зависимости от АроЕ-генотипа.

3. Частота признаков, свидетельствующих о конституциональной недостаточности когнитивного функционирования, хотя и не имела статистически значимой ассоциации с АроЕ4(+)-генотипом, однако установлена тенденция к их большей частоте у носителей $\epsilon 4$ -аллеля.

4. В группе детей статистически значимая ассоциация с АроЕ4(+)-генотипом установлена для личностных акцентуаций по возбудимому и тревожно-мнительному типам, тогда как нормотимический тип личности и реакции раздражительной слабости статистически значимо ассоциировались с АроЕ4(-)-генотипом.

5. В группе сибсов статистически значимая ассоциация с АроЕ4(+)-генотипом установлена для низкого уровня успеваемости в школе.

6. Полученные данные о частоте и характере психических нарушений когнитивного и некогнитивного

Таблица 10

Результаты МРТ в группе в целом, в группах детей и сибсов в зависимости от АроЕ-генотипа

Параметр	Группа в целом (n = 126)				Дети (n = 104)				Сибсы (n = 22)			
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
АроЕ-генотип	АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)		АроЕ4(-)		АроЕ4(+)	
	78	61,9	48	38,1	65	62,5	39	37,5	13	59,1	9	40,9
Норма	39	50	23	47,9	37	56,9	21	53,8	2	15,4	2	22,2
Гидроцефалия наружная, внутренняя, сочетанная наружная и внутренняя, в сочетании с сосудистыми очагами	38	48,7	23	47,9	27	41,6	16	41	11	84,6	7	77,8
Церебральная сосудистая патология	1	1,3	2	4,2	—	—	1	2,6	—	—	—	—
Микроаденома гипофиза	—	—	—	—	1	1,5	—	—	—	—	—	—
Субарахноидальная киста	—	—	—	—	—	—	1	2,6	—	—	—	—

спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с БА и их ассоциация с генетическим фактором риска по БА — генотипом АроЕ4(+) — могут быть положены в основу дальнейшего поиска предикторов прогрессирования когнитивного дефицита у родственников больных БА с целью разработки программы коррекционно-реабилитационных мероприятий, направленных на профилактику прогрессирования когнитивного дефицита у лиц, относящихся к группе высокого риска по БА.

В отечественной клинической психиатрии настоящее исследование является первым, нацеленным на поиск нарушений когнитивного и некогнитивного спектра, которые, возможно, окажутся значимыми предикторами нарастания когнитивного дефицита или развития БА. Впервые в отечественной психиатрии проведено комплексное изучение указанных нарушений, включающее клинический, психологический, генетический и нейротомографический (МРТ) методы исследования.

Результаты настоящей работы, свидетельствующие о более высокой частоте АроЕ4(+)-генотипа среди родственников 1-й степени родства пациентов с БА (38,1%), согласуются с данными зарубежных исследований, в которых приводится частота АроЕ4(+)-генотипа у родственников лиц с БА, составляющая 45% [31] по сравнению с его частотой (15–25%) в популяции белых американцев, европейских популяциях и среди этнически русских из российской популяции (30–50%) [2; 3; 11; 13; 17; 24; 29; 30; 36; 37].

Результаты работы установили отсутствие ассоциации частоты синдрома МСИ, психоорганического синдрома с АроЕ4(+)-генотипом, не могут быть сопоставлены с данными других работ, поскольку в изученной литературе не найдено аналогичных исследований.

Также не найдено работ, изучавших признаки конституциональной когнитивной недостаточности у родственников пациентов с БА. На этом этапе исследования выявлена лишь тенденция к более высокой их частоте у обследованных лиц с АроЕ4(+)-генотипом. Возможно, увеличение размеров выборки и результаты проспективного наблюдения подтвердят указанную тенденцию на уровне статистически значимой величины.

Ранее не проводилось исследований личностных акцентуаций у родственников пациентов с БА в зависимости от АроЕ-генотипа. Полученные результаты говорят о статистически значимой ассоциации АроЕ4(+)-генотипа с личностными акцентуациями по возбудимому и тревожно-мнительному типам в группе детей, в то время как нормотимический тип личности значимо коррелировал с АроЕ4(–)-генотипом. Полученные данные согласуются с результатами более ранних исследований [8], указывающими на высокую частоту (44,3%) психопатоподобных изменений личности на инициальном этапе развития БА, характеризующихся вспыльчивостью, доходящей до взрывов ярости, слабой степенью самообладания, нетерпеливостью, неуживчивостью, преобладанием раздражительно-угнетенного настроения, снижением приспособляемости к меняющимся обстоятельствам жизни.

Представленные данные о значительной частоте тревожно-мнительных черт личности у родственников лиц с БА (длительный смутный страх по поводу будущих событий, повышенное чувство беспокойства в различных жизненных ситуациях, объективные характеристики которых к этому не предрасполагают) также подтверждают ранее полученные данные [9] о распространенности тревожных состояний (до 33%) на начальных этапах БА, особенно в случаях с ранним началом заболевания.

В исследовании Н. R. Sohrabi [35] оценивалось влияние генотипа АроЕ4(+) на частоту депрессивных и тревожных расстройств в группе 138 здоровых лиц в возрасте от 52 до 85 лет. Было установлено значимое взаимодействие между генотипом АроЕ4(+) и проявлениями депрессии. В нашем исследовании частота депрессивных реакций дезадаптации в группе родственников пациентов с БА не имела статистически значимой ассоциации с АроЕ4(+)-генотипом. Не исключена вероятность того, что результаты нашего исследования при увеличении количества обследованных и проведении катamnестической оценки подтвердят результаты зарубежных исследований, поскольку тенденция к более частым депрессивным реакциям у носителей АроЕ4(+)-генотипа имеется.

В лонгитудинальном (на протяжении 7,68 лет) австралийском исследовании К. Anstey и Н. Christensen [10] взаимосвязи уровня образования и генотипа АроЕ4(+) у здоровых лиц установлено, что указанные факторы являются предикторами когнитивных изменений в пожилом возрасте. В обзоре 34 исследований Н. Christensen [12], в совокупности основывающемся на результатах лонгитудинального 7-летнего обследования 887 пожилых лиц в возрасте от 70 до 93 лет, обнаружено, что высокий уровень образования и наличие генотипа АроЕ4(–) служат предикторами отсутствия когнитивных нарушений в пожилом возрасте. Данные нашего исследования о большей частоте низкого образовательного уровня у сибсов пациентов с БА с АроЕ4(+)-генотипом не могут сравниваться с вышеизложенными результатами в виду различий обследованных когорт.

В исследовании О. С. Okonkwo и соавт. [25] при сопоставлении данных МРТ у 60 лиц с семейной историей БА с 48 лицами без семейной истории БА было показано значимое нарастание атрофии задних отделов гиппокампа за четырехлетний период наблюдения без ухудшения когнитивного статуса независимо от АроЕ-генотипа. Сделан вывод о том, что нейроанатомические нарушения могут быть ранними признаками каскада патологических изменений, развивающихся при БА.

Р. А. Hopea и соавт. [20] исследовали изменения структур головного мозга на протяжении двухлетнего периода у 11 лиц с семейным анамнезом БА по материнской линии и у 10 лиц с семейным анамнезом БА по отцовской линии, одновременно анализируя наличие АроЕ4(+)-генотипа. Значимая атрофия серого вещества прекунеуса, парагиппокампа и гиппокампа отмечалась у лиц с семейным анамнезом по материнской линии независимо от генотипа АроЕ. Кроме того, у лиц с ε4-ал-

лелем региональная атрофия лобной коры была более выраженной по сравнению с не носителями $\epsilon 4$ -аллеля.

По мнению N. Scarmeas и Y. Stern [33], во многих работах, направленных на изучение нейроинтраскопическими методами функциональных изменений у лиц среднего и пожилого возраста, обнаружен пониженный уровень церебрального метаболизма, степень выраженности которого нарастает по мере увеличения продолжительности наблюдения (особенно в областях, обычно страдающих при БА) у носителей $\epsilon 4$ -аллеля. В то же время результаты изучения связи нейроинтраскопических изменений с ApoE4(+)-генотипом противоречивы, особенно в отношении степени выраженности атрофических изменений в медиальных височных структурах головного мозга, а также в отношении взаимосвязи церебрального метаболизма в различных церебральных структурах и уровня когнитивного функционирования.

Данные, полученные в настоящем исследовании, свидетельствуют об отсутствии значимых различий

МРТ-данных между носителями и не носителями $\epsilon 4$ -аллеля ApoE-гена. Возможно, на следующем этапе работы результаты катаннеза помогут уточнить значимость взаимосвязи атрофических изменений в структурах головного мозга и ApoE4(+)-генотипа.

Проведенное исследование является начальным этапом изучения нарушения когнитивного и некогнитивного спектра у родственников 1-й степени родства пациентов с БА и их связи с ApoE-генотипом. Планируется его продолжение с целью увеличения числа обследованных лиц, особенно группы sibсов (последняя к моменту написания работы составляла только 0,17% от включенной в исследование когорты). Также планируется провести катанместическое обследование для уточнения полученных результатов и обнаружения достоверных предикторов прогрессирования когнитивного дефицита или развития БА у лиц, относящихся к группе высокого риска по БА.

ЛИТЕРАТУРА

1. Величковский Б. М., Боринская С. А., Вартанов А. В. и др. Нейрокогнитивные особенности носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E (ApoE) // Теоретическая и экспериментальная психология. — 2009. — № 2 (4). — С. 25–37.
2. Воевода М. И., Степанов В. А., Ромащенко А. Г., Максимов В. Н. Этогенетические особенности подверженности атеросклерозу в этнических группах Сибири (на примере гена аполипопротеина E) // Бюллетень СО РАМН. — 2006. — № 2 (120). — С. 63–72.
3. Коровайцева Г. И., Щербатых Т. В., Селезнева Н. Д. и др. Генетическая ассоциация между аллелями гена аполипопротеина E (ApoE) и различными формами болезни Альцгеймера // Генетика. — 2001. — № 37 (4). — С. 529–533.
4. Корсакова Н. К., Балашова Е. Ю., Рощина И. Ф. Экспресс-методика оценки когнитивных функций при нормальном старении // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — № 2. — С. 44–50.
5. Райгородский Д. Я. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: Учеб. пособ. — Самара: Бахрах-М, 2001. — 672 с.
6. Рогаев Е. И., Коровайцева Г. И., Григоренко А. П. и др. Молекулярные основы болезни Альцгеймера // В кн.: Болезнь Альцгеймера и старение. Материалы III Российской конференции / Под ред. С. И. Гавриловой. — М.: Пульс, 2003. — С. 32–35.
7. Рощина И. Ф., Величковский Б. Б., Селезнева Н. Д. и др. Пластичность когнитивных функций у носителей аллеля $\epsilon 4$ гена аполипопротеина E // Психиатрия. — 2009. — № 4 (6). — С. 58–66.
8. Селезнева Н. Д. Сравнительно-возрастные особенности клиники и течения болезни Альцгеймера: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1990. — 28 с.
9. Селезнева Н. Д. Депрессивные расстройства при деменциях альцгеймеровского типа и их лечение // Современная психиатрия. — 1999. — № 6. — С. 8–11.
10. Anstey K., Christensen H. Education, activity, health, blood pressure and apolipoprotein E as predictors of cognitive change in old age: a review // Gerontology. — 2000. — Vol. 46. — № 3. — P. 163–177.
11. Caselli R. J., Reiman E. M., Osborne J. G. et al. Longitudinal changes in cognition and behavior in asymptomatic carriers of the ApoE $\epsilon 4$ allele // Neurology. — 2004. — Vol. 62. — P. 1990–1995.
12. Christensen H. What cognitive changes can be expected with normal ageing? // Aust. N. Z. J. Psychiatry. — 2001. — Vol. 35. — № 6. — P. 768–775.
13. Corbo R. M., Scacchi R. Apolipoprotein E (ApoE) allele distribution in the world. Is ApoE*4 a «thrifty» allele? // Ann. Hum. Genet. — 1999. — Vol. 63. — P. 301–310.
14. Cupples L. A., Farrer L. A., Sadovnick A. D. et al. Estimating risk curves for first-degree relatives of patients with Alzheimer's disease: the REVEAL study // Genet. Med. — 2004. — Vol. 6. — P. 192–196.
15. Farrer L. A. Genetics and the dementia patient // Neurologist. — 1997. — Vol. 3. — P. 13–30.
16. Folstein M., Folstein S., McHugh P. R. Mini-mental state: a practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // J. Psychiatr. Res. — 1975. — Vol. 12. — P. 189–198.
17. Greenwood P. M., Lambert C., Sunderland T. et al. Effects of apolipoprotein E genotype on spatial attention, working memory, and their interaction in healthy, middle-aged adults: results from the National Institute of Mental Health's BIOCARD study // Neuropsychologia. — 2005. — Vol. 19. — P. 199–211.
18. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating // Br. J. Med. Psychol. — 1959. — Vol. 32. — P. 50–55.
19. Hamilton M. A rating scale for depression // J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry. — 1960. — Vol. 23. — P. 56–62.
20. Honea R. A., Swerdlow R. H., Vidoni E. D., Burns J. M. Progressive regional atrophy in normal adults with a maternal history of Alzheimer disease // Neurology. — 2011. — Vol. 76. — № 9. — P. 822–829.
21. Jarvik L. F., La Rue A., Gokhman I. et al. Middle-aged children of Alzheimer parents, a pilot study: stable neurocognitive performance at 20-year follow-up // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. — 2005. — Vol. 18. — P. 187–191.
22. La Rue A., Matsuyama S. S., McPherson S. et al. Cognitive performance in relatives of patients with probable Alzheimer

- disease: an age at onset effect? // J. Clin. Exp. Neuropsychol. — 1992. — Vol. 14. — P. 533–538.
23. *La Rue A., O'Hara R., Matsuyama S. S., Jarvik L. F.* Cognitive changes in young-old adults: effect of family history of dementia // J. Clin. Exp. Neuropsychol. — 1995. — Vol. 17. — P. 65–70.
 24. *Levy J. A., Bergeson J., Putnam K. et al.* Context-specific memory and apolipoprotein E (ApoE) epsilon 4: cognitive evidence from the NIMH prospective study of risk for Alzheimer's disease // J. Int. Neuropsychol. Soc. — 2004. — Vol. 10. — P. 362–370.
 25. *Okonkwo O. C., Xu G., Dowling N. M. et al.* Family history of Alzheimer disease predicts hippocampal atrophy in healthy middle-aged adults // Neurology. — 2012. — Vol. 78. — № 22. — P. 1769–1776.
 26. *Payami H., Grimslid H., Oken B. et al.* A prospective study of cognitive health in the elderly (Oregon Brain Aging Study): effects of family history and apolipoprotein E genotype // Am. J. Hum. Genet. — 1997. — Vol. 60. — P. 948–956.
 27. *Rebeck G. W., Reiter J. S., Strickland K. et al.* Apolipoprotein E in sporadic Alzheimer's disease: allelic variation and receptor interaction // Neuron. — 1993. — Vol. 11. — P. 575–580.
 28. *Rochchina I. F., Velichkovsky B. B., Selezneva N. D., Gavrilova S. I., Chudina Yu. A., Melikyan Z. A.* Cognitive control and memory in healthy Apo-ε4 carriers with a family history of Alzheimer's disease // Traditions and Innovations in Psychiatry. WPA Regional Meeting Materials, June 10–12, 2010, St. Petersburg, Russia. — P. 103–104.
 29. *Roses A. D.* Apolipoprotein E genotyping in the differential diagnosis, not prediction, of Alzheimer's disease // Ann. Neurol. — 1995. — Vol. 38. — P. 6–14.
 30. *Rosen V. M., Bergeson J. L., Putman K. et al.* Working memory and apolipoprotein E: what's the connection? // Neuropsychologia. — 2002. — Vol. 40. — P. 226–233.
 31. *Sager M. A., Hermann B., La Rue A.* Middle-aged children of persons with Alzheimer's disease: ApoE-genotypes and cognitive function in the Wisconsin Registry for Alzheimer's Prevention // J. Geriatr. Psychiatry Neurol. — 2005. — Vol. 18. — № 4. — P. 245–249.
 32. *Saunders A. M., Strittmatter W. J., Schmechel D. et al.* Association of apolipoprotein E allele epsilon 4 with late onset familial and sporadic Alzheimer's disease // Neurology. — 1993. — Vol. 43. — P. 1467–1472.
 33. *Scarmeas N., Stern Y.* Imaging studies and ApoE genotype in persons at risk for Alzheimer's disease // Curr. Psychiatry Rep. — 2006. — Vol. 8. — № 1. — P. 11–17.
 34. *Small G. W., Okonek A., Mandelkern M. A. et al.* Age-associated memory loss: initial neuropsychological and cerebral metabolic findings of a longitudinal study // Int. Psychogeriatr. — 1994. — Vol. 6. — P. 23–44.
 35. *Sohrabi H. R., Bates K. A., Rodrigues M., Taddei K., Martins G., Laws S. M., Lautenschlager N. T., Dhaliwal S. S., Foster J. K., Martins R. N.* The relationship between memory complaints, perceived quality of life and mental health in apolipoprotein E epsilon 4 carriers and non-carriers // J. Alzheimer's Dis. — 2009. — Vol. 17. — № 1. — P. 69–79.
 36. *St. George-Hislop P. H.* Molecular genetics of Alzheimer's disease // Biol. Psychiatry. — 2000. — Vol. 47. — P. 183–199.
 37. *Strittmatter W. J., Saunders A. M., Schmechel D. et al.* Apolipoprotein E: high-avidity binding to β-amyloid and increased frequency of type 4 allele in late-onset familial Alzheimer's disease // Proceedings of the National Academy of Sciences USA. — 1993. — Vol. 90. — P. 1977–1981.

Селезнева Наталья Дмитриевна — профессор, Научный центр психического здоровья РАМН, кафедра психиатрии Российской медицинской академии последипломного образования (РМАПО), Москва

E-mail: nselezneva@yandex.ru

Гаврилова Светлана Ивановна — профессор, Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Рощина Ирина Федоровна — профессор, Научный центр психического здоровья РАМН, МГУ, Москва

E-mail: ifroshchina@mail.ru

Коровайцева Галина Ивановна — кандидат биологических наук, ведущий научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

Эффективность психофармакотерапии функциональных психических расстройств у больных геронтопсихиатрического стационара

24

Сафарова Т. П., Шешенин В. С., Федоров В. В.
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



На базе специализированной психогериатрической клиники Научного центра психического здоровья РАМН с использованием клинического, фармакоэпидемиологического и стандартизованно-оценочного методов выполнено обследование контингента психически больных инволюционного и пожилого возраста (50 лет и старше) с функциональными психическими расстройствами. Изучались сложившиеся принципы проведения и эффективность психофармакотерапии.

Всего обследовано 360 больных в возрасте от 50 до 83 лет, в том числе 220 из них были старше 60 лет (средний возраст $62,8 \pm 8,3$ лет). Среди них 38,1% мужчин (137 человек) и 61,9% женщин (223 человека).

В результате проведенного исследования были получены данные, касающиеся эффективности стационарной психофармакотерапии, в том числе в различных нозологических группах психических расстройств и в разных периодах позднего возраста. Установлена связь эффективности терапии как с тяжестью психических расстройств, так и с дополнительными факторами, в частности с сопутствующей соматической патологией, наличием церебрально-сосудистых расстройств, а также с уровнем использовавшихся дозировок препаратов.

Ключевые слова: психические заболевания; поздний возраст; психофармакотерапия; фармакоэпидемиология

On the basis of specialized psychogeriatric clinic of Mental Health Research Centre of Russian Academy of Medical Sciences using clinical, pharmacoepidemiological and standardized assessment methods the survey contingent involutinal and elderly patients (50 years and older) with functional mental disorders were examined. Studied and established principles of effective pharmacotherapy. Overall number of examined patients corresponded to 360 persons aged from 50 to 83 years, including 220 of them were older than 60 years (mean age — $62,8 \pm 8,3$ years). There were 38,1% men (137) and 61,9% women (223) among them.

The study provided data concerning the effectiveness of in-patient pharmacotherapy, including different clinical groups of psychiatric disorders and in different age periods of old age. The connection between the effectiveness of therapy as with the severity of mental disorders, and the additional factors, in particular with concomitant somatic diseases, the presence of cerebrovascular disorders, as well as the dose level used drugs.

Keywords: mental disorders; aged; psychopharmacotherapy; pharmacoepidemiology

ВВЕДЕНИЕ

В настоящее время изменения демографической ситуации в мире, увеличение продолжительности жизни и значительное постарение населения привели к образованию большой популяции лиц пожилого возраста, увеличению особой группы очень старых людей (старше 80 лет), что сопровождается ростом специфических для этих возрастных групп заболеваний [16].

В позднем возрасте сохраняются основные психические расстройства, свойственные больным молодого и среднего возраста. К этой группе психических нарушений относятся заболевания функционального характера: аффективные расстройства, шизофрения, пограничные психические расстройства, а также некоторые органические расстройства, неспецифические для позднего возраста (например, травматического генеза). Кроме того, с увеличением возраста появляется все больше психических нарушений, нехарактерных для более ранних возрастных периодов. К ним относятся в первую очередь психотические и психопатоподобные синдромы, развивающиеся в рамках деменций, а также широкий круг поздневозрастных психических нарушений (аффективных, невротоподобных, хронических бредовых, таких, как параноид жилья) [12]. Таким образом,

все более широкий спектр психических расстройств требует назначения психотропной терапии. Очевидно, что лечение психических расстройств у больных пожилого и старческого возраста — одно из приоритетных направлений геронтопсихиатрии.

В литературе имеются данные, позволяющие предполагать, что процессы старения и сопутствующие ему факторы могут существенно влиять на клинические эффекты психотропных препаратов. Об этом свидетельствуют прежде всего результаты фармакокинетических и фармакодинамических исследований [15; 19]. Было показано, что возрастные структурно-функциональные изменения органов и систем, участвующих в процессах биотрансформации и элиминации препаратов, оказывают влияние на целый ряд их важных фармакокинетических параметров. У больных, получающих одни и те же дозы психотропных препаратов, их концентрация в плазме крови может варьироваться в широких пределах. Эта вариабельность в большей степени выражена у людей пожилого возраста, что затрудняет разработку общих рекомендаций по оптимальным дозировкам исключительно на основе фармакокинетических принципов и, в свою очередь, определяет некоторые клинические эффекты, в частности побочные реакции и процессы интеракции препаратов [8; 13]. Помимо этого, у по-

жилых людей отмечаются выраженные индивидуальные особенности метаболизма лекарственных средств. Вследствие этого трудно предсказать необходимую дозу в каждом конкретном случае [5]. Подбор терапии геронтопсихиатрическим больным сопровождается особыми трудностями также и в связи с высокой отягощенностью данной возрастной группы коморбидными соматическими и неврологическими расстройствами, что оказывает влияние как на переносимость терапии, ее безопасность (возникновение побочных эффектов и осложнений), так и на эффективность [7].

Гериатрическая психофармакоэпидемиология — новое направление психиатрической эпидемиологии, изучающее применение психофармакотерапии у больных позднего возраста, в частности вопросы фактического использования различных классов психотропных средств и их отдельных представителей, назначаемые дозы препаратов при различной психической патологии и в разные возрастные периоды позднего возраста. Кроме того, изучаются вопросы эффективности фармакотерапии, а также распространенности и частоты побочных эффектов и осложнений [1; 2]. Целью таких исследований является поиск рационального применения наиболее эффективных и безопасных лекарственных средств для лечения различных групп психически больных на разных этапах терапии.

Как известно, основные рекомендации по использованию психотропных препаратов формируются на основании результатов рандомизированных клинических исследований. В то же время рандомизированные исследования отличаются от реальной клинической практики, поскольку проводятся на группах больных, сформированных по строгим критериям отбора. Однако, по данным литературы, эти рекомендации недостаточно полно отражают возможность использования препаратов в популяции психически больных в целом, в особенности для лечения психически больных позднего возраста [18; 20]. Надежным методом получения представлений о рациональной организации этой терапии (выбор препаратов, их дозировки, возможные сочетания) оказываются фармакоэпидемиологические исследования, которые проводятся на целевых популяциях больных.

Особенность настоящего исследования состоит в том, что оно выполнено на базе специализированной психогериатрической клиники Научного центра психического здоровья РАМН, деятельность которой направлена в основном на обследование, диагностику и лечение психически больных позднего возраста, страдающих функциональными психическими расстройствами. Полученные данные отражают накопившийся опыт по проведению психофармакотерапии различных форм психической патологии в позднем возрасте.

Цель исследования состояла в изучении эффективности психофармакотерапии у стационарного контингента психически больных позднего возраста с функциональными психическими расстройствами.

В задачи исследования входили: 1) анализ эффективности терапии при различных формах функциональной психической патологии в разные периоды позднего

возраста; 2) анализ структуры и объема применяемой в клинике психофармакотерапии с попыткой выделить препараты, наиболее эффективные и предпочтительные для использования в позднем возрасте; 3) изучение влияния коморбидной патологии, в том числе церебрально-сосудистой, на результативность лечения; 4) анализ различий в эффективности и безопасности применения различных препаратов и уровне дозировок препаратов.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучена эффективность применения психофармакотерапии в невыборочной группе психически больных с функциональными психическими расстройствами инволюционного и пожилого возраста, госпитализированных в отделение психозов позднего возраста отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН в 2010–2011 гг. и получавших курсовую психотропную терапию.

Для решения поставленных задач использовались клинический, фармакоэпидемиологический и психометрический методы исследования. Для изучения эффективности терапии проводилась оценка тяжести состояния больных до начала терапии (при поступлении) и после проведения лечения с использованием Шкалы общего клинического впечатления для оценки тяжести заболевания (CGI-S) и улучшения (CGI-I).

Все пациенты прошли полное клиническое обследование (психиатрическое, соматоневрологическое), для уточнения диагноза проводилась МРТ головного мозга. Сведения о больных регистрировались в специально разработанной эпидемиологической карте, включающей основные социально-демографические и клинические данные. Регистрировались также сведения о назначенных психотропных средствах и их суточных дозах, тяжести состояния и эффективности терапии.

Всего в группу анализа были включены 360 больных в возрастном диапазоне от 50 до 83 лет, в том числе 220 из них (61,1%) были старше 59 лет (средний возраст составил $62,8 \pm 8,3$ года). Из них 38,1% мужчин (137 человек) и 61,9% женщин (223 человека) (табл. 1).

Таблица 1
Распределение обследованных больных по полу и возрасту

Возраст, лет	Мужчины		Женщины		Оба пола	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
50–59	57	41,61	83	37,22	140	38,89
60–69	52	37,96	85	38,12	137	38,06
70–79	24	17,52	51	22,87	75	20,83
80 и более	4	2,92	4	1,79	8	2,22
Всего	137	100	223	100	360	100

Длительность заболевания у больных, включенных в анализируемую группу, к моменту госпитализации колебалась в широких пределах: от одного года до 48 лет. Средняя длительность болезни составила 14,7 года

(медиана — 13 лет). Длительность обострения психического состояния, в связи с которым больные поступали в клинику, варьировала от 2 недель до 24 месяцев и в среднем составляла 4,3 месяца (медиана — 3 месяца). Длительность лечения в клинике колебалась от 14 до 210 дней и в среднем была равна 52,6 дней (медиана — 45 дней).

Практически все пациенты имели высшее или среднее специальное образование (97,4%). Более половины обследованных (57,5%) состояли в браке; никогда не вступали в брак лишь 4,5%. 18,3% больных были в разводе и 19,7% — вдовы. Среди поступающих на лечение больных преобладали не работающие (78,6%), половина имели группу инвалидности (50,8%), большая часть (38,8%) в связи с соматическими заболеваниями.

Следует отметить, что перед поступлением в стационар больше половины больных (55,3%) принимали психотропные препараты. Среди них у 38,7% наблюдались различные нежелательные эффекты психофармакотерапии.

Психические расстройства в обследованной группе были представлены аффективной патологией, различными формами поздней шизофрении и бредовыми психозами, расстройствами шизоаффективного спектра и пограничными психическими расстройствами. Распределение больных по основным нозологическим формам представлено в табл. 2.

Таблица 2
Диагностическое распределение больных по МКБ-10

Диагноз (МКБ-10)	абс.	%
<i>Шизофрения и бредовые психозы, всего, в том числе:</i>	97	26,94
F20 Параноидная шизофрения	64	17,78
F21 Шизотипическое расстройство	25	6,94
F22 Хронические бредовые расстройства	8	2,2
<i>Аффективные расстройства, всего, в том числе:</i>	213	59,17
F31 Биполярное расстройство	77	21,38
F32 Депрессивный эпизод	29	8,06
F33 Рекуррентное депрессивное расстройство	99	27,5
F34 Хронические аффективные расстройства	8	2,22
F25 Шизоаффективные расстройства	34	9,45
<i>Пограничные психические расстройства, всего, в том числе:</i>	16	4,44
F41 Паническое расстройство	1	0,28
F42 Обсессивно-компульсивное расстройство	2	0,56
F43 Реакция на тяжелый стресс и нарушения адаптации	6	1,67
F45 Соматоформные расстройства	7	1,94
Всего	360	100

В табл. 3 приведено распределение психических расстройств в соответствии с диагностическими рубриками МКБ-10 в разные возрастные периоды позднего возраста. Аффективные расстройства были наиболее частой формой психической патологии во всех иссле-

дованных возрастных группах. Из приведенных данных видно, что по мере старения происходит изменение структуры психических расстройств. В инволюционном возрасте (50–59 лет) наблюдается увеличение числа (по сравнению с другими возрастными группами) больных шизофренией и бредовыми психозами (38,87%). В пожилом возрасте (60–69 лет и 70–79 лет) количество таких больных уменьшалось почти в два раза (19 и 21,3% соответственно), а в возрастной группе 80 лет и старше — в три раза (12,5%). Частота аффективных расстройств в наибольшей мере (72,3%) увеличивалась в группе больных пожилого возраста (60–69 лет).

При поступлении в клинику у 2,5% больных наблюдались относительно легкие психические нарушения; у большинства (86,4%) психические расстройства средней степени тяжести; лишь у 11,1% больных психические расстройства оценивались как тяжелые. Хотя при поступлении в клинику у большинства пациентов тяжесть психических расстройств была оценена как средняя, необходимо учитывать, что состояние многих из них было отягощено сопутствующей соматоневрологической патологией. Тщательное обследование больных позволило установить, что она отсутствовала лишь у 12 человек (3,33% группы); только у 33 больных (9,16%) было обнаружено одно соматическое заболевание. У большинства больных (277 человек, 76,9% группы) было обнаружено два-три сопутствующих заболевания, а у 38 больных (10,5% группы) — множественная соматоневрологическая патология (четыре и более заболевания). Почти у 70% больных выявлена сердечно-сосудистая патология; более чем у половины (56,9%) — церебрально-сосудистая патология; у 40% — заболевания желудочно-кишечного тракта. Несколько реже диагностировались эндокринные (23,6%), урогенитальные (18,9%) и легочные заболевания (14,4%). Кроме того, различные структурные изменения на КТ (МРТ) были обнаружены у 211 больных (58,61%). Из них церебрально-сосудистые изменения встречались у 22,2% больных (80 человек), признаки атрофии мозга — у 14,4% (52 человека), сочетанные сосудисто-атрофические изменения были зарегистрированы у 21,6% (78 больных), у одной больной была обнаружена киста головного мозга.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение особенностей психофармакотерапии пациентов с функциональными психическими заболеваниями в условиях гериатрического стационара показало, что для лечения широко используются все классы психотропных средств.

Наиболее часто (в комбинации с основными классами психотропных средств) больным назначались нейрометаболические препараты. К ним относятся ноотропы, церебропротекторы, адаптогены, антиоксиданты и средства, обладающие центральным вазотропным эффектом. Эти препараты получали 92,77% больных (334 человека). С одинаковой частотой назначались препараты из класса антидепрессантов и транквилизаторов. Препараты этих классов использовались

Таблица 3

Диагностическое распределение по МКБ-10 в разные возрастные периоды старения

Диагноз (МКБ-10)	Возраст больных, лет									
	50–59		60–69		70–79		80 лет и старше		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Шизофрения и бредовые психозы (F20–F24)	54	38,57	26	18,97	16	21,33	1	12,5	97	26,94
Шизоаффективное расстройство (F25)	20	14,28	8	5,83	5	6,66	1	12,5	34	9,45
Аффективные расстройства (F30–F34)	59	42,14	99	72,26	50	66,6	5	62,5	213	59,17
Пограничные психические расстройства (F42–F45)	7	5	4	2,91	4	5,33	1	12,5	16	4,44
Всего	140	100	137	100	75	100	8	100	360	100

у 90,5% обследованных (326 человек). Нейролептики применялись у 87,2% больных (314 человек). Стабилизаторы настроения — у 39,72% больных (143 человека). Противопаркинсонические средства, используемые для коррекции нежелательных явлений нейролептической терапии, назначались 33,3% больным (120 человек).

В условиях стационара больным, как правило, проводилась комбинированная терапия, состоящая из нескольких психотропных и нейрометаболических препаратов. В среднем при курсовой терапии назначались $3,9 \pm 1,2$ препарата.

В практике геронтопсихиатрического стационара широко применялись как традиционные психотропные препараты, так и препараты новых поколений. Назначаемые препараты составили обширный список, однако

в каждом из классов психотропных средств предпочтительно использовалось лишь небольшое их число.

В работе были выделены наиболее часто назначаемые препараты основных классов психотропных средств (составляющие более 10% назначений).

Из класса антидепрессантов назначались в общей сложности 18 препаратов. Чаще других применялись пароксетин (27,9%), мапротилин (27,6%), кломипрамин (20,6%), мirtазапин (13,5%) и миансерин (12,6%). Из класса транквилизаторов и снотворных назначались 10 препаратов. Наиболее часто применялись: диазепам (45,4%), диазепам + циклобарбитал (29,7%), зопиклон (27,3%) и лоразепам (25,2%). Из нейролептических средств применялось 18 препаратов. Наиболее часто использовался сульпирид (29,9%), реже рисперидон (19,1%) и далее с убывающей частотой хлорпротиксен

Таблица 4

Наиболее часто назначаемые препараты основных классов психотропных средств, диапазон доз

Препарат	Назначения, %	Средняя суточная доза, мг	Медиана	Диапазон доз, мг
<i>Наиболее часто назначаемые антидепрессанты</i>				
Пароксетин	27,91	28,47 ± 10,79	30	10–40
Мапротилин	27,6	102 ± 39,19	100	25–150
Кломипрамин	20,55	95,58 ± 38,67	100	25–175
Миртазапин	13,49	34,09 ± 12,26	30	15–45
Миансерин	12,5	31,83 ± 12,63	30	15–60
<i>Наиболее часто назначаемые транквилизаторы и снотворные</i>				
Диазепам	45,39	11,06 ± 5,05	10	2,5–20
Диазепам + циклобарбитал	29,75	9,63 ± 1,48	10	5–10
Зопиклон	27,3	7,58 ± 1,29	7,5	3,75–15
Лоразепам	25,15	2,29 ± 1,21	2,5	0,625–5
Клоназепам	11,96	1,7 ± 0,92	1,5	0,5–4
<i>Наиболее часто назначаемые нейролептики</i>				
Сульпирид	29,93	149,2 ± 61,34	150	50–300
Рisperидон	19,1	3,7 ± 1,88	4	1–6
Хлорпротиксен	17,51	24,97 ± 13,91	25	6,25–60
Оланзапин	14,68	8,2 ± 5,93	5	2,5–15
Клозапин	14,68	34,1 ± 22,88	25	6,25–100
Галоперидол	14,3	6,37 ± 8,07	5	0,1–20
Кветиапин	12,73	181,25 ± 163,66	112,5	25–600

(17,5%), оланзапин (14,6%), клозапин (14,6%), галоперидол (14,3%) и кветиапин (12,7%) (табл. 4).

Средние суточные дозы препаратов из класса транквилизаторов практически совпадали с дозами, рекомендуемыми для лечения состояний легкой тревоги у больных молодого и среднего возраста. Назначаемые средние суточные дозы традиционных антидепрессантов и нейролептиков оказались ниже рекомендуемых для больных молодого и среднего возраста. Средние суточные дозы антидепрессантов нового поколения отличались незначительно.

Из нейрометаболических средств более половины больных получали мексидол (51,2%) и приблизительно с равной частотой назначались глиатилин (14,2%), пирацетам (13,2%), танакан (11,7%) и церебролизин (10,5%).

Эффективность терапии оценивалась к концу курсовой терапии с помощью Шкалы общего клинического впечатления для оценки улучшения состояния (CGI-I). В группу высокой эффективности вошли больные с выраженным и умеренным улучшением состояния, в группу низкой эффективности — больные с минимальным улучшением, без эффекта — состояние которых не изменилось в процессе терапии. Ухудшение включало в себя минимальное и умеренное ухудшение психического состояния.

Анализ эффективности проводимой психофармакотерапии показал улучшение психического состояния

различной степени выраженности у подавляющего большинства больных — 97,2% (350 человек). Значительное улучшение состояния было зарегистрировано у 72,5% (261 больной), минимальное улучшение — у 24,7% (89 больных). Без эффекта состояние оставалось у 1,9% (семь больных). У 0,8% (трое больных) состояние ухудшилось. Следует отметить, что ухудшение психического состояния у трех больных отмечалось на фоне декомпенсации соматических заболеваний. Эти больные после короткого пребывания в психиатрической клинике были переведены в психосоматический стационар.

С целью выявления наиболее эффективных психотропных средств в работе был проведен анализ частоты назначения препаратов основных классов в группах больных с разной эффективностью курсовой терапии. В анализируемых группах из основных классов психотропных средств были выделены наиболее часто назначаемые препараты (которые составили более 10% назначений). Данные о частоте назначения препаратов основных классов в группах больных с разной эффективностью терапии представлены в табл. 5.

Как видно из табл. 5, различия в наборе препаратов в группах больных с разной эффективностью терапии были незначительны.

У больных с отсутствием терапевтического эффекта среди назначаемых препаратов не встречались галоперидол и хлорпротиксен, тогда как в три раза чаще назначался кветиапин, однако различия между группами были

Таблица 5

Частота назначений основных нейролептиков, антидепрессантов и транквилизаторов в группах больных с разной эффективностью терапии

Эффективность терапии					
высокая		низкая		нет эффекта	
препарат	% назначений	препарат	% назначений	препарат	% назначений
<i>Нейролептики</i>					
Сульпирид	30,6	Сульпирид	25,3	Сульпирид	55,1
Рisperидон	17,1	Рisperидон	24	Кветиапин	33,3
Хлорпротиксен	17,1	Хлорпротиксен	20,5	Рisperидон	22,2
Галоперидол	15,8	Оланзапин	16,9	Оланзапин	11,1
Клозапин	14,4	Клозапин	15,7	Клозапин	11,1
Оланзапин	14	Кветиапин	13,2		
Кветиапин	11,7	Галоперидол	12		
<i>Антидепрессанты</i>					
Пароксетин	29,9	Мапротилин	25	Кломипрамин	33,3
Мапротилин	28,6	Пароксетин	22,4	Пароксетин	33,3
Кломипрамин	20,7	Миансерин	22,4	Миртазапин	22,2
Миртазапин	14,5	Кломипрамин	18,4	Дулоксетин	11,1
		Миртазапин	11,8		
		Дулоксетин	11,8		
<i>Транквилизаторы и снотворные</i>					
Диазепам	43,6	Диазепам	51,3	Диазепам	44,4
Диазепам + циклобарбитал	31,1	Зопиклон	30,3	Зопиклон	33,3
Лоразепам	27,8	Диазепам + циклобарбитал	26,3	Диазепам + циклобарбитал	22,2
Зопиклон	26,6	Лоразепам	19,7	Клоназепам	11,1
Клоназепам	12,4	Клоназепам	10,5		

недостовверны, так как группа пациентов, у которых терапевтический эффект отсутствовал, была малочисленна (эффект терапии отсутствовал у семи больных).

При лечении антидепрессантами в группе с высокой эффективностью терапии наиболее часто (больше 10% назначений) применялись четыре препарата (пароксетин, мапротилин, кломипрамин, мirtазапин). При низкой эффективности курсовой терапии чаще других назначались те же антидепрессанты: мапротилин, пароксетин, кломипрамин и миансерин. Кроме того, в этой группе в список наиболее часто назначаемых препаратов вошли миансерин и дулоксетин. В группе больных с высокой эффективностью терапии эти препараты также назначались, но несколько реже: миансерин составил 9,9% назначений, а дулоксетин применялся у 8% больных.

Иными словами, эффективность терапии оказалась различной при использовании сходного набора препаратов при лечении больных с функциональными психическими расстройствами. При этом необходимо подчеркнуть, что не было обнаружено существенных различий и в дозировках назначаемых препаратов.

В связи с этим была предпринята попытка выявить другие факторы, ответственные за эффективность терапии. В частности, все пациенты были разделены на две группы: с легкой и выраженной соматической отягощенностью. В первую группу вошли больные, имеющие не более трех сопутствующих хронических соматоневрологических заболеваний; во вторую — имеющие четыре заболевания и более. Оказалось, что среди больных с высокой эффективностью терапии только 7,7% относились к группе с выраженной соматической отягощенностью. Среди больных с низкой эффективностью терапии процент пациентов с выраженной соматической отягощенностью был достоверно выше (19,1%). В группе больных, состояние которых оставалось без положительной динамики или ухудшилось, выраженная соматическая отягощенность наблюдалась у половины больных (50%).

Различия между группами были статистически достоверны (рис. 1). Трое больных с ухудшением психического состояния после короткого пребывания в психиатрической клинике были переведены в психосоматический стационар, поскольку у них возникла декомпенсация соматических заболеваний.

Полученные результаты подтверждаются и данными по числу больных, имеющих группу инвалидности. Например, в группе больных с высокой эффективностью терапии больше половины пациентов (54%) не имели инвалидности. В группе больных с низкой эффективностью терапии число таких больных сокращалось до 33,7%. Причем эти различия в большей степени касались пациентов, имеющих группы инвалидности по соматическому заболеванию, а именно: при высокой эффективности терапии инвалидность по соматическому заболеванию наблюдалась у 31%, при низкой эффективности — почти у половины больных (49,4%).

К предикторам низкого ответа на терапию (вследствие плохой переносимости психотропных препаратов) многие авторы относят сопутствующие церебрально-сосудистые расстройства [4; 6]. В этой группе больных побочные эффекты нередко появляются еще до достижения терапевтически эффективной дозы, вследствие чего эффективность терапии снижается.

При изучении вопросов отягощенности церебрально-сосудистыми заболеваниями в группах больных с разной эффективностью терапии были обнаружены существенные различия. В группе больных с высокой эффективностью терапии церебрально-сосудистые заболевания наблюдались у 49% (128 человек). Их частота достоверно возрастала в группе больных с минимальной эффективностью терапии, достигая 76,4% (68 человек). И наконец, церебрально-сосудистые расстройства были выявлены у 90% больных (девять человек), состояние которых оставалось без положительной динамики или ухудшилось (рис. 2).



Рис. 1. Отягощенность соматическими заболеваниями в группах больных с разной эффективностью терапии (* $p < 0,05$ — различия между группами достоверны)

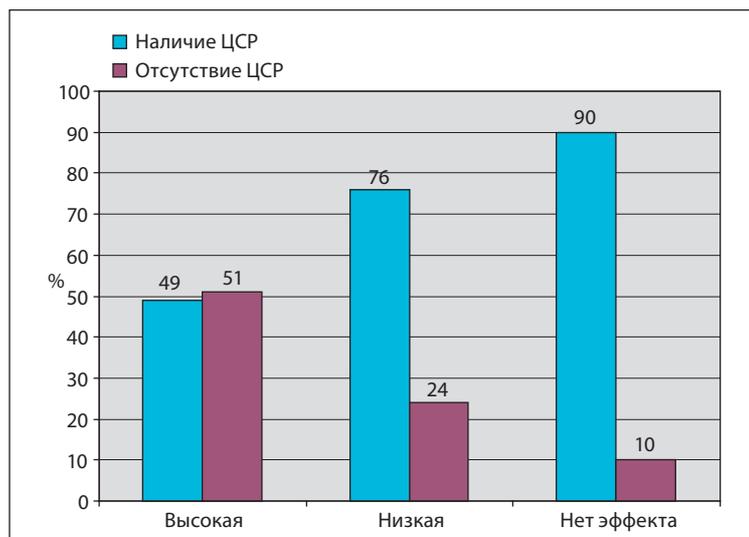


Рис. 2. Отягощенность церебрально-сосудистыми расстройствами (ЦСР) в группах больных с разной эффективностью терапии

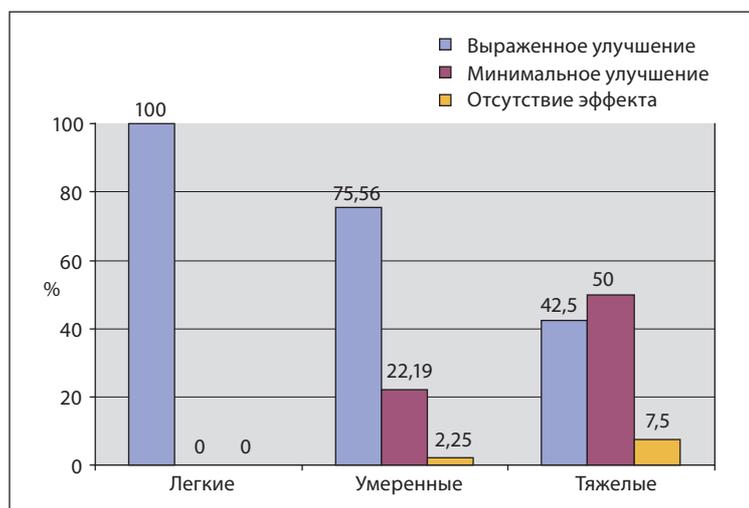


Рис. 3. Эффективность терапии в группах больных с разной тяжестью психических расстройств

Как известно, одним из важных факторов успешного проведения психофармакотерапии является уровень используемых терапевтических дозировок препаратов. В некоторых работах [10; 12] отмечается, что одной из причин низкой эффективности терапии у больных позднего возраста оказывается недостаточный уровень используемых доз препаратов.

Для изучения эффективности терапии в зависимости от уровня используемых средних суточных доз препаратов пациенты были разделены на две группы. В первой группе препараты назначались в дозах, рекомендуемых для инволюционного и старческого возраста, во второй из-за плохой переносимости препараты применялись в минимальных дозах.

Как было установлено, в группе больных с высокой эффективностью терапии только у 1,5% (четверо больных) препараты применялись в минимальных дозах. В группе с низкой терапевтической эффективностью препараты в минимальных дозах назначались 24,7%

(22 больных), в группе больных, состояние которых не изменилось в процессе терапии, доля таких больных достигла 70% (семь больных). Таким образом, низкая эффективность терапии коррелировала с применением минимальных доз препаратов.

Изучение эффективности терапии при различной тяжести психических расстройств¹ показало, что степень улучшения психического состояния коррелировала с тяжестью психической патологии. Высокая эффективность терапии была достигнута у 100% больных с легкими психическими расстройствами, у 75,6% больных с умеренными психическими расстройствами и менее чем у половины больных (42,5%) с тяжелыми психическими расстройствами. Низкая эффективность терапии

¹ Тяжесть состояния больных оценивалась с помощью Шкалы общего клинического впечатления CGI-S: пограничное состояние (субклинический уровень), легкая степень, умеренная степень, тяжелое состояние.

и отсутствие терапевтического эффекта чаще наблюдались при тяжелых психических расстройствах (рис. 3).

Распределение больных в зависимости от эффективности курсовой терапии при разных нозологических формах психической патологии представлено в табл. 6. В различных нозологических группах высокая эффективность терапии колебалась в диапазоне от 60,8 до 79,4%. Среди больных шизоаффективными, аффективными и пограничными психическими расстройствами удельный вес больных с высокой эффективностью терапии отличался незначительно (79,4, 76,5 и 75% соответственно). Несколько реже высокая эффективность терапии достигалась в группе больных шизофренией и бредовыми психозами (60,8%). В этой группе более чем у $1/3$ больных (38,1%) эффект терапии был минимальным.

Изучение эффективности терапии в различные возрастные периоды старения выявило тенденцию к ее ухудшению по мере увеличения возраста больных, особенно заметную у пациентов старше 80 лет, однако из-за малочисленности группы больных 80 лет и старше эти различия не достигали степени статистической достоверности (табл. 7).

ОБСУЖДЕНИЕ

В результате проведенного исследования были получены данные, касающиеся эффективности стационарной психофармакотерапии, в том числе в различных нозологических группах психических расстройств и в разных возрастных периодах позднего возраста. Установлена связь эффективности терапии как с тяжестью психических расстройств, так и с дополнительными факторами, в частности с сопутствующей соматической патологией, наличием церебрально-сосудистых расстройств, а также с уровнем использовавшихся дозировок препаратов.

При обсуждении работы обращает на себя внимание структура контингента поступающих в стационар больных с функциональными психическими расстройствами. Из представленных данных видно, что в этом контингенте преобладают женщины в соотношении 1:2, что отражает существующие гендерные соотношения лиц в общей популяции позднего возраста.

Что касается возрастной структуры больных, то, несмотря на то что согласно эпидемиологическим данным в популяции больных, учтенных диспансером, преобладают лица в возрасте 70–79 лет [3], в гериатрической клинике Научного центра психического здоровья РАМН основная часть больных была в возрасте от 50–59 или от 60–69 лет (соответственно 38,9 и 38,1%). По-видимому, это связано с тем, что практическая деятельность клиники направлена прежде всего на диагностику и терапию острых и подострых функциональных психозов позднего возраста, которые чаще наблюдаются именно в указанных возрастных периодах, а по мере старения их частота убывает и на первый план выступает психическая патология органического генеза.

Важно отметить что, вопреки существующим в общей гериатрии рекомендациям о предпочтительности монотерапии у больных позднего возраста, в стационаре Научного центра психического здоровья РАМН использовалась преимущественно комбинированная психофармакотерапия (т.е. больным одновременно назначалось в среднем три-четыре препарата, включая нейрометаболические средства). Необходимость использования комбинированной терапии в условиях стационара обусловлена рядом факторов, среди которых в первую очередь следует выделить особенности психической патологии в старости: выраженность полиморфизма симптоматики, характерную для позднего возраста, тенденцию к хронификации психоза и частому рецидивированию. Кроме того, в условиях ста-

Таблица 6
Эффективность терапии психических расстройств различной нозологии

Эффективность	Пограничные расстройства		Аффективные расстройства		Шизоаффективные расстройства		Шизофрения		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокая	12	75	163	76,53	27	79,41	59	60,82	261	72,5
Низкая (минимальный эффект)	3	18,75	44	20,66	5	14,71	37	38,14	89	24,72
Отсутствие эффекта	1	6,25	6	2,82	2	5,88	1	1,03	10	12,78
Всего	16	100	213	100	34	100	97	100	360	100

Таблица 7
Эффективность терапии в разные возрастные периоды старения

Эффективность	Возраст, лет									
	50–59		60–69		70–79		80 и более		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Высокая	104	74,29	101	73,72	53	70,67	3	37,5	261	72,51
Низкая	35	25	30	21,9	20	26,67	4	50	89	24,72
Отсутствие эффекта	1	0,71	6	4,38	2	2,67	1	12,5	10	2,77
Всего	140	100	137	100	75	100	8	100	360	100

ционара стоит задача как можно быстрее купировать остроту психопатологических расстройств и добиться максимальной эффективности за относительно короткие сроки (прежде всего из-за больших затрат, связанных с госпитализацией), что приводит к необходимости применения наиболее мощных психотропных средств. Однако именно в позднем возрасте назначение таких препаратов имеет ограничения из-за частого развития нежелательных эффектов и осложнений психофармакотерапии. У больных позднего возраста с коморбидными заболеваниями это диктует необходимость подбора терапии с особой осторожностью и назначения нескольких препаратов в дозировках, которые позволяют избежать развития тяжелых побочных реакций.

Следует подчеркнуть, что в специализированном геронтопсихиатрическом стационаре существует арсенал необходимых лекарственных средств и возможность квалифицированного наблюдения за больными. До начала лечения пациенты проходят тщательное всестороннее обследование, включающее обязательное проведение всех необходимых анализов, ЭКГ, консультации терапевта, невролога, окулиста и других специалистов. Все это позволяет осуществить подбор необходимых препаратов с учетом всесторонней оценки состояния больных (включая соматический статус).

Необходимо отметить, что при проведении психофармакотерапии не всегда удается избежать развития нежелательных явлений. При этом цель безопасной терапии заключается не в том, чтобы полностью избежать нежелательных эффектов, а в том, чтобы контролировать их и проводить своевременную коррекцию. При наличии квалифицированных специалистов, современных методов исследования, постоянного наблюдения за больными проведение комбинированной терапии достаточно безопасно. Возможность и допустимость применения комбинированной психофармакотерапии для лечения острых и подострых функциональных психических расстройств в старости в условиях стационара подчеркивается и в современных руководствах по геронтопсихофармакологии [14].

При обсуждении вопросов эффективности проводимой в стационаре психофармакотерапии следует отметить, что улучшение психического состояния различной

степени выраженности достигалось у подавляющего большинства больных.

Основными результатами исследования были установление связи между эффективностью терапии и возрастом больных, нозологической принадлежностью и тяжестью психических расстройств. Кроме того, изучено влияние на исход терапии специфических для позднего возраста факторов (сопутствующей соматической отягощенности, церебрально-сосудистых расстройств), а также использовавшихся дозировок препаратов.

Проведенный в работе обзор использования медикаментов в группах больных с разной эффективностью терапии не выявил значимых отличий в назначаемых препаратах. Установлено, что при назначении практически одинакового набора препаратов эффективность терапии оказалась различной. Полученные результаты согласуются с данными современной литературы. В последние годы в многочисленных клинических исследованиях по психофармакотерапии, в частности посвященных лечению депрессивных расстройств, у пожилых больных не было обнаружено значимых отличий в эффективности препаратов, принадлежащих к различным классам антидепрессантов [9]. Можно предположить, что эффективность терапии в позднем возрасте определяется не столько назначением определенных препаратов, сколько зависит от многочисленных факторов, сопровождающих процессы старения. Психические расстройства у пожилых больных часто протекают на фоне множественной соматической патологии, представленной заболеваниями, развивающимися на фоне старения. Как правило, это хронические состояния, требующие длительной или постоянной терапии. Зачастую полифармакотерапия может приводить к ослаблению или потенцированию эффектов принимаемых препаратов и иметь отрицательное влияние как на эффективность, так и на безопасность терапии [7]. В качестве клинических предикторов ответа на терапию многие исследователи выделяют выраженную соматическую отягощенность, сопутствующие заболевания факторов сосудистого риска [4; 17], церебрально-сосудистые расстройства [4; 6; 11]. Наиболее распространенными причинами неэффективности медикаментозной терапии оказываются также неадекватные дозировки препаратов и недостаточная продолжительность лечения.

ЛИТЕРАТУРА

1. Гаврилова С. И. Современное состояние и перспективы развития отечественной геронтопсихиатрии // Соц. и клин. психиатрия. — 2006. — Т. 16. — № 3. — С. 5–11.
2. Концевой В. А., Сафарова Т. П., Огнев А. Е., Красильникова И. А. Использование фармакоэпидемиологического подхода для изучения психофармакотерапии больных позднего возраста // Психиатрия. — 2003. — № 1. — С. 31–37.
3. Ротштейн В. Г., Сафарова Т. П., Богдан М. Н., Огнев А. Е. и др. Геронтологическая психофармакология: опыт межрегионального исследования // Психиатрия. — 2004. — № 3. — С. 29–34.
4. Alexopoulos G. S., Murphy C. F., Gunning-Dixon F. M. et al. Microstructural white matter abnormalities and remission of geriatric depression // Am. J. Psychiatry. — 2008. — Vol. 165. — № 2. — P. 44–238.
5. Baldwin R., Wild R. Management of depression in later life // Advances in Psychiatric Treatment. — 2002. — № 10. — P. 131–139.
6. Barnes D. E., Alexopoulos G. S., Lopez O. L. et al. Depressive symptoms, vascular disease, and mild cognitive impairment: findings from the cardiovascular health study // Arch. Gen. Psychiatry. — 2006. — Vol. 63. — P. 273–279.
7. Blazer D. G. The association between successful treatment of depression and physical functioning in older people seeking primary care // J. of the American Geriatrics Society. — 2005. — Vol. 53. — № 3. — P. 4–543.

8. *Bouman W. P., Pinner G.* Use of atypical antipsychotic drugs in old age psychiatry // *Advances in Psychiatric Treatment.* — 2002. — № 8. — P. 49–58.
9. *Bonnie S.* Wiese Geriatric depression: The use of antidepressants in the elderly // *BCMJ.* — 2011. — Vol. 53. — № 7. — P. 341–347.
10. *Bullock R.* The treatment of psychosis in the elderly // *Practical old age psychopharmacology. A multi-professional approach.* — Oxford: Radcliffe Publishing, 2005. — P. 142–163.
11. *Butters M. A., Whyte E. M., Nebes R. D. et al.* The nature and determinants of neuropsychological functioning in late-life depression // *Arch. Gen. Psychiatry.* — 2004. — Vol. 61. — № 6. — P. 95–587.
12. *Curran S., Bullock R.* Practical old age psychopharmacology: A multi-professional approach. — Oxford: Radcliffe Publishing, 2005. — P. 123–127.
13. *de Leon J., Susce M.T., Pan R.M. et al.* The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation // *Clin. Psychiatry.* — 2005. — Vol. 66. — P. 15–27.
14. *Jacobson S. A., Pies R. W., Katz I. R.* Clinical manual of geriatric psychopharmacology. American Psychiatric Publishing, Inc (Washington, DC London, England). — 2007. — 821 p.
15. *Hammerlein A., Derendorf H., Lowenthal D. T.* Pharmacokinetic and pharmacodynamic changes in the elderly // *Clin. Pharmacokinet.* — 1998. — Vol. 35. — P. 49–64.
16. *Hybels C. F., Blazer D. G.* Epidemiology of late-life mental disorders // *Clinics in geriatric medicine.* — 2003. — Vol. 19. — № 4. — P. 96–663.
17. *Katon W., Ciechanowski P.* Impact of major depression on chronic medical illness // *J. Psychosom.* — 2002. — Res. 53. — P. 859–863.
18. *Leonard B. E.* Fundamentals of Psychopharmacology. Chapter 17 // *Geriatric Psychopharmacology.* — 3rd ed. — John Wiley Sons, 2003. — P. 425–430.
19. *von Moltke L. L., Abernethy D. R., Greenblatt D. J.* Kinetics and dynamics of psychotropic drugs in the elderly // In: *Clinical Geriatric Psychopharmacology.* — 4th ed. / Ed. C. Salzman. — Philadelphia, P. A.: Lippincott Williams & Wilkins, 2005. — P. 87–114.
20. *Tsuang M. T., Tohen M.* The pharmacoepidemiology of psychiatric medications // In: *Textbook in psychiatric epidemiology.* — 2nd ed. — A John Wiley Sons, Inc., Publication, 2002. — 186 p.

Сафарова Татьяна Петровна — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: saftatiana@mail.ru

Шешенин Владимир Сергеевич — кандидат медицинских наук, ведущий научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: vlash2003@mail.ru

Федоров Виктор Вячеславович — научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: vikfed@mail.ru

УДК 616.894-053.8; 615.214

Реминил в лечении деменций альцгеймеровского типа: наблюдательное исследование

34

Михайлова Н. М.
Научный центр психического здоровья РАМН, Москва

Представлена сравнительная характеристика двух основных подходов в изучении эффективности терапевтического вмешательства: рандомизированного контролируемого клинического исследования и наблюдательного исследования.

Цель исследования — изучить результаты применения Реминила для лечения деменций позднего возраста в естественных условиях геронтопсихиатрической практики в рамках наблюдательного исследования.

Материал исследования — когорта больных деменцией, впервые госпитализированных в психогериатрическое отделение. 109 пациентов (58 с диагнозом БА и 51 с диагнозом БА, сочетанной с церебрально-сосудистым заболеванием) получали лечение Реминилом в качестве первого курса противодементной терапии.

Результаты. Реминил оказался наиболее часто назначаемым ингибитором холинэстеразы в практике психогериатрического отделения. Проспективное изучение результатов первого года лечения Реминилом по Шкале общего клинического впечатления показало улучшение в 77,6% случаев БА (умеренное в 24,2% и минимальное в 53,4%) и в 88,2% случаев смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции (в 41,1% случаев умеренное и в 47,1% случаев минимальное). Увеличение суммарного балла мини-теста отмечено через 6 месяцев приема Реминила и при БА, и при смешанной деменции, однако оно достигло статистической значимости только в случаях мягкой деменции. К концу первого года терапии средний показатель мини-теста возвращался к исходному уровню, отражая признаки стабилизации состояния. Катамнестическое изучение когорты пациентов показало, что более половины больных (53,4%) получали препарат более одного года (от одного года до шести лет). Длительная терапия оказалась возможной при обоих вариантах деменций альцгеймеровского типа. Оценка эффективности завершённых курсов терапии Реминилом по Шкале общего клинического впечатления показала возможность относительной стабилизации или замедленного прогрессирования деменции при сверхдлительном приеме препарата.

Вывод. Обобщение результатов наблюдательного исследования подтвердило эффективность и безопасность длительного применения Реминила при БА и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции в реальных условиях клинической практики.

Ключевые слова: болезнь Альцгеймера (БА); смешанная альцгеймеровско-сосудистая деменция; лечение; Реминил; наблюдательное исследование; длительная терапия; катамнез

A compared characteristics of randomized clinical study and observational study as two main approaches to the assessment of anti-dementia drug effectiveness are presented.

The aim was to study results of long-term treatment with Reminyl in real-life psychogeriatric practice.

A cohort of 109 patients with mild-to-moderate dementia (58 with AD and 51 with mixed dementia) firstly admitted to the psychogeriatric unit was followed-up 3 to 6 years. All patients were administered Reminyl as a first anti-dementia drug. The effectiveness was assessed using CGI Improvement.

Reminyl was the most frequently administered IChE as a first-line anti-dementia drug. A prospective study of the first year treatment with Reminyl showed global improvement in 77,6% of AD cases (moderate in 24,2% and minimal in 53,4%) and in 88,2% of mixed dementia cases (41,1% moderate and 47,1% minimal). MMSE score was increased significantly 6 months after the onset of Reminyl intake only in patients with mild dementia in both groups and came back to baseline level to the end of the first year that was a sign of stabilization. A follow-up study of cohort showed that more than half of cohort (53,4%) continued Reminyl treatment more than one year (range 1–6 years). A long-term treatment with Reminyl was possible in AD as well as in mixed dementia. CGI-I assessment of ended courses of treatment showed stabilization and not-rapid decline in over-long use of Reminyl.

The results of observational study confirmed effectiveness and safety of long-term treatment with Reminyl in AD and mixed dementia in real-life psychogeriatric practice.

Keywords: Alzheimer's disease (AD); mixed dementia; treatment; Reminyl; observational study; long-term treatment; follow-up

ВВЕДЕНИЕ

История разработки методов лечения деменций позднего возраста охватывает последние три десятилетия, в то время как практическое применение они нашли сравнительно недавно. Анализ основных направлений исследований в этой области, а также обобщение собственного многолетнего опыта терапии деменций представлены и детально изложены в монографии С. И. Гав-

риловой [2], ориентируя врачебное сообщество, пациентов и членов их семей в современных возможностях терапевтического вмешательства при этих тяжелых формах психической патологии позднего возраста.

В течение длительного времени программы по разработке противодементных препаратов были сосредоточены на «демонстрации доказательств» действия лекарственных средств с использованием специального дизайна **рандомизированных клинических ис-**

следований (РКИ). Первые исследования, ключевым моментом которых была рандомизация, появились в 50-е годы прошлого столетия. Одна из основных целей РКИ — минимизировать противоречия в оценке лечебного эффекта. Три основных метода нацелены на это: рандомизация, двойной слепой метод, вероятная группа сравнения, важен размер выборки для адекватной статистической оценки. Эти исследования отвечают требованиям доказательной медицины.

Изучение эффективности лекарственных препаратов в ходе РКИ имеет свою специфику и определенные ограничения в отличие от лечебной практики [1; 15]. Это касается в первую очередь специального отбора больных, отвечающих критериям включения в исследование и не имеющих критериев исключения. Из РКИ нередко исключаются больные, не достигшие определенного возраста (50 лет) или перешедшие возрастной предел (90 лет, иногда 80 лет). Лечение осуществляется исключительно по протоколу исследования, пациенты остаются только в первоначально обозначенной лечебной группе. Обеспечивается однородность групп по нозологической принадлежности случаев (например, только БА или только сосудистая деменция), по психическому состоянию (степени выраженности деменции). При отборе пациентов в исследовательскую терапевтическую группу учитывается отсутствие выраженной соматической патологии, требующей сопутствующей терапии другими лекарственными средствами. Таким образом, большая часть больных общей психиатрической практики по разным причинам не может быть вовлечена в научные исследования.

Комплаенс участника РКИ подтверждается информированным согласием пациента и ухаживающего лица обязательно в письменном виде. Длительность терапии заранее определена. Зачастую отличается недлительная продолжительность терапевтического курса. Применяемые дозы предусмотрены протоколом. Динамическое наблюдение, его интенсивность и сроки катамнестического наблюдения определяются заданными параметрами. Оценка результатов главным образом формализованная с использованием валидных тестов и шкал. Клинические исследования эффекта лекарственного средства имеют и некоторые недостатки. Измеряемые результаты могут не отражать важные изучаемые преимущества или ограничения вмешательства. Заданные оценки могут быть не самыми важными для пациентов и их родственников. Строгие критерии включения могут ограничивать приложение терапевтических результатов, полученных в РКИ, в широкую практику [1; 18].

Хотя результаты РКИ обеспечивают новыми знаниями в отношении исследуемых лекарственных средств, они не дают информации об эффектах препарата в ситуации «реальной жизни». Возможность наблюдать эффективность лечения в повседневной действительности относится к области **«прагматических», «обсервационных», «натуралистических» исследований** [1; 9; 15; 18; 19]. Считается, что термин «натуралистическое» исследование более правильно использовать для изучения естественного течения нелеченого заболевания [15].

Несколько десятилетий назад стала привлекать внимание и изучаться проблема приложимости результатов исследований к клинической практике. В 1967 году Schwartz и Lellouch (цит. по: Patsopoulos N. F. [19]) предложили разделить испытания лекарственных средств на *доказательные* и *прагматические*. Прагматические, в более позднем обозначении обсервационные, исследования предназначены для решения основного вопроса о результативности терапевтического вмешательства в реальной жизни. В обсервационных исследованиях наиболее адекватным признается когортный метод наблюдения больных или проспективные популяционные исследования [18].

Как хорошо известно практическим врачам, внедрение препарата в лечебную практику сопряжено с целым рядом проблем самого разнообразного характера. Практикующий врач не ставит перед собой задачу специального отбора больных для назначения лекарственного средства. Менее строгие критерии исключения позволяют расширить ряд пациентов, охватить большее число больных. Размер выборки случаев и смешанный состав больных по нозологической принадлежности деменции находится в соответствии с практикой врача, нет ограничений в отношении уровня и/или типов психопатологических нарушений. Рациональный учет противопоказаний не исключает назначения противодемментных препаратов в условиях коморбидности, т.е. при наличии сопутствующих соматических заболеваний и нарушений, требующих соответствующей терапии. Отталкиваясь от результатов, полученных в научных исследованиях, врач-психиатр или невролог, занимаясь лечением больных деменцией, использует различные дозы препарата, соотнося их с психическим и соматическим состоянием больных. Назначаемые дозы могут быть более низкими или, напротив, более высокими, чем в РКИ, а также могут изменяться у одного и того же пациента в ходе курсового лечения. Кроме того, практический врач варьирует сроки лечения на основании достигнутых результатов или их отсутствия, реальной переносимости препарата и т.п. Легче достигается большая длительность лечебного курса. В отсутствие формальных требований к срокам катамнеза регулярность оценок состояния в динамике определяется задачами лечебной практики. Не ставится специальной цели улучшить или изменить комплаенс участия в лечении. Согласие на прием препарата достигается после устных разъяснений врача.

В обсервационном исследовании наблюдение исключает манипулирование лечением, которое назначается практикующими врачами. В анализ включают всех участников по методу ИТТ (*Intention-to-treatment* — от намерения к лечению). В оценке используется простой дизайн, предпочтительны инструменты общей оценки, не требующие специального тренинга. Преимущественно клиническая оценка эффективности терапии дополняется такими критериями, как сроки прерывания терапии, качество жизни. К тому же налицо большое разнообразие индивидуальных характеристик, которые могут быть конфаундерами и не учитываются статистически. Среди недостатков рассматриваются

ограничения надежности результатов, невозможность их использования для исследования разброса эффективных доз и достоверного клинического сравнения. Концепция обсервационных, или прагматических, исследований не свободна от ограничений. В свете пациентцентрированной медицины общие представления об эффективности применения лечения в практике не позволяют дать конкретный ответ в индивидуальном случае. Однако идея практической приложимости результатов исследований очень привлекательна и считается полезной для научного подхода в общественном здравоохранении [19].

Таким образом, существуют **два основных подхода** в исследованиях эффективности терапевтического вмешательства: рандомизированное контролируемое клиническое исследование и обсервационное исследование. Объединенные общими стратегическими задачами достижения лечебного эффекта, уменьшения выраженности проявлений заболевания и улучшения качества жизни пациентов, они во многом различаются по тактическим задачам и методам [15; 18]. Изучение клинических проявлений «эффекта» лекарственного средства в РКИ противопоставляется определению «эффективности» терапии в обсервационных исследованиях. РКИ всегда более ценны, чем неконтролируемые или нерандомизированные исследования. Прагматический, или обсервационный, подход не может заменить доказательные исследования. Вместе с тем ни один из подходов не превосходит другой, но их взаимодополняющее значение может послужить возрастанию знаний о возможностях терапии [19].

Таким образом, ситуация лечения больных деменцией в условиях общемедицинской и психиатрической практики оказывается не менее сложной, чем при проведении терапии в рамках исследования. Непредвиденными могут оказаться как более информативные результаты терапевтического вмешательства, так и особенности переносимости и безопасности различных доз препаратов на разных сроках лечения. Все это создает более реальное представление о возможностях проведения лечения в естественных условиях.

Первыми и наиболее изученными в отношении их эффективности явились **ингибиторы ацетилхолинэстеразы**, используемые для компенсации холинергической дисфункции, лежащей в основе некоторых звеньев нейрохимических механизмов развития симптомов деменции (расстройств памяти, способности усвоения новой информации, распада прошлых знаний с утратой навыков повседневного функционирования). Препараты этой группы включены в отечественные стандарты патогенетической терапии деменций [4].

Реминил (галантамин) относится к группе ингибиторов ацетилхолинэстеразы, но при этом считается первым препаратом, адресованным к двум группам рецепторов. Уникален двойной механизм действия Реминила, который включает: 1) обратимое ингибирование ацетилхолинэстеразы и 2) модулирование никотиновых рецепторов. В эксперименте показано, что галантамин угнетает агрегацию и цитотоксичность β -амилоида [1;

20]. Потенцирование никотиновых рецепторов приводит к усилению ответа поврежденных, но еще функционирующих холинергических нейронов. Исследователями отмечается в связи с этим более широкий спектр терапевтического воздействия на симптомы деменции (когнитивные, психопатологические, поведенческие).

Противодементный эффект Реминила при лечении БА обнаружен как в плацебоконтролируемых (GAL-INT, GAL-USA), так и в открытых исследованиях [10–12; 16; 19; 22; 24]. Кроме того, по результатам РКИ показано достоверное снижение показателей всех ключевых когнитивных и некогнитивных нарушений у больных с вероятной сосудистой деменцией и сочетанием БА с церебрально-сосудистым заболеванием [10–12]. Изучение результатов длительного лечения Реминилом (в течение трех лет и более) подтвердило поддержание терапевтического эффекта в виде стабилизации и замедленного прогрессирования болезни [14; 19–21] в сравнении с естественным течением заболевания [23].

В отечественных исследованиях убедительно доказана эффективность лечения Реминилом больных мягкой и умеренно выраженной деменцией при БА [3; 5]. Положительный эффект лечения обнаружен у 88,2% больных, а в 47% случаев отмечено выраженное улучшение с достоверным увеличением показателя минитеста психического состояния, уменьшением тяжести расстройств по шкале ADAS-cog, улучшением показателей повседневной активности (IADL). Получены данные о возможности назначения Реминила при тяжелой деменции альцгеймеровского типа [6; 19], показана эффективность препарата при сочетании БА с цереброваскулярным заболеванием [7; 8].

Цель исследования — изучить результаты применения Реминила для лечения деменций позднего возраста в геронтопсихиатрической практике в рамках обсервационного исследования.

В **задачи** работы входило: 1) определить место Реминила при проведении первого курса противодементной терапии; 2) изучить результаты первого года лечения Реминилом; 3) провести катамнестическую оценку результатов длительного (более одного года) приема Реминила; 4) сопоставить эффективность и переносимость терапии Реминилом при БА и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции (БА + ЦВЗ).

Как уже указывалось, в обсервационных исследованиях наиболее адекватным признается когортный метод наблюдения больных [18]. Обобщение опыта практического использования Реминила проводилось **на материале когорты** больных деменцией, впервые госпитализированных в 2004–2009 гг. в психогериатрическое отделение Московской городской клинической психиатрической больницы № 15. Общее число пациентов в когорте составило 208 больных, из них 114 — с диагнозом деменции при БА, не осложненной сосудистым поражением, и 94 — с диагнозом БА, сочетанной с цереброваскулярным заболеванием (БА + ЦВЗ). В подавляющем большинстве случаев курсовая противодементная терапия проводилась впервые.

Статистическая обработка данных проводилась с использованием программы SPSS Statistica 6.0.

Таблица 1
Общая характеристика больных деменцией, получавших терапию Реминилом

Характеристика	БА $n_1 = 58$	БА + ЦВЗ $n_2 = 51$	Всего $n = 109$
Соотношение по полу, м/ж	15/43	11/40	26/83
Средний возраст на начало терапии, лет	71,2	76,4	73,6
Средняя давность заболевания, лет	3,8	4,2	4
Раннее/позднее начало ($\leq 65 / > 65$)	19/39	5/46	24/85
Соотношение случаев мягкой/умеренной деменции	25/33	26/25	51/58
Мини-тест (MMSE), в том числе:			
– при мягкой деменции;	$19,2 \pm 3,7$	$20,5 \pm 3,1$	$19,8 \pm 3,3$
– при умеренной деменции	$23,2 \pm 1$	$23 \pm 1,9$	$23,2 \pm 1,1$
Ишемическая шкала Хачински	$16,1 \pm 2,3$	$17,3 \pm 1,9$	$16,8 \pm 2$
	2 ± 1	$4,8 \pm 1,4$	$3,8 \pm 1,8$

В соответствии со стандартами терапии деменций [4] в качестве первого курса в большинстве случаев назначались ингибиторы холинэстеразы, при этом более половины пациентов (109 человек) получали лечение Реминилом, среди них было 58 случаев БА и 51 случай сочетанной деменции (БА + ЦВЗ). Таким образом, Реминил оказался наиболее часто назначаемым из ингибиторов холинэстеразы в качестве первого курса противодементной терапии в практике психогериатрического отделения (рис. 1). Предшествующая амбулаторная терапия по поводу когнитивного снижения чаще всего проводилась ноотропными (16,6%) и вазоактивными (15,9%) препаратами, только в небольшом числе наблюдений назначались ингибиторы холинэстеразы, при этом чаще всего Реминил (10,2%), реже экселон (3,5%) или нейромидин (3,2%), длительность приема препаратов была небольшой, как правило, не превышая двух месяцев.

Показания к назначению Реминила определялись наличием признаков мнестико-интеллектуального снижения в степени мягкой и умеренной деменции. Специального отбора больных для лечения Реминилом не производилось. Общая характеристика больных, получавших лечение Реминилом, представлена в табл. 1.

МЕТОДИКА ЛЕЧЕНИЯ РЕМИНИЛОМ

Пациенты начинали лечение Реминилом в стационаре и продолжали принимать препарат после выписки, находясь под амбулаторным наблюдением. Реминил назначался в таблетках для ежедневного приема с разделением суточной дозы на двухразовый прием или в капсулах для приема один раз в день. Для предупреждения возникновения нежелательных диспептических эффектов рекомендовался прием препарата в середине приема пищи. Нарращивание дневной дозы препарата производилось через месяц лечения одной дозой. На втором месяце лечения в большинстве наблюдений достигалась средняя терапевтическая доза 16 мг/сут. В последующем у небольшой части пациентов лечение продолжалось с применением более высоких суточных доз Реминила (24 мг). Распределение использованных суточных доз препарата показано на рис. 2.

Поскольку лечение проводилось в естественных условиях психиатрической практики, применение Реминила с лечебной целью осуществлялось не только разными дозами, но и различными по длительности курсами. Различия в применявшихся лечебных дозах Реминила и длительности курсового лечения затрудняют проведение единообразной формализованной оценки результатов лечения, но не препятствуют получению общего клинического впечатления о динамике психического состояния больных деменцией в период лечения Реминилом.

Одной из задач проведенного обсервационного исследования была проспективная оценка терапевтической эффективности применения Реминила на протяжении **первого года лечения** с использованием мини-

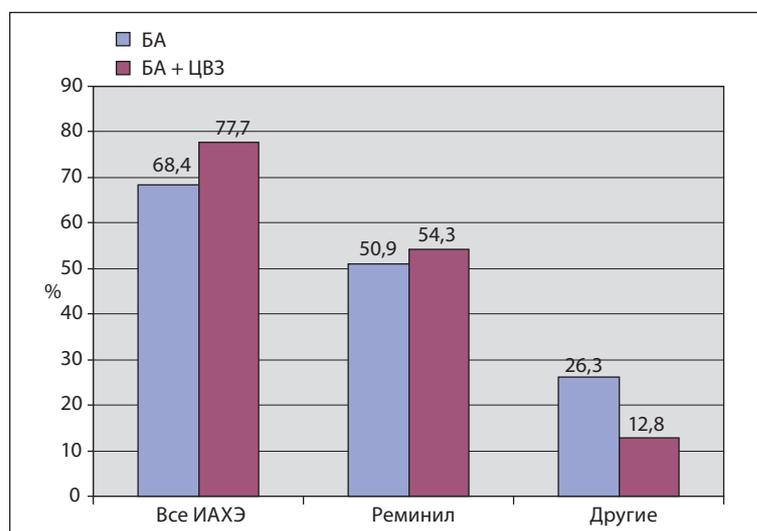


Рис. 1. Место Реминила в первом курсе противодементной терапии. ИАХЭ — ингибиторы ацетилхолинэстеразы

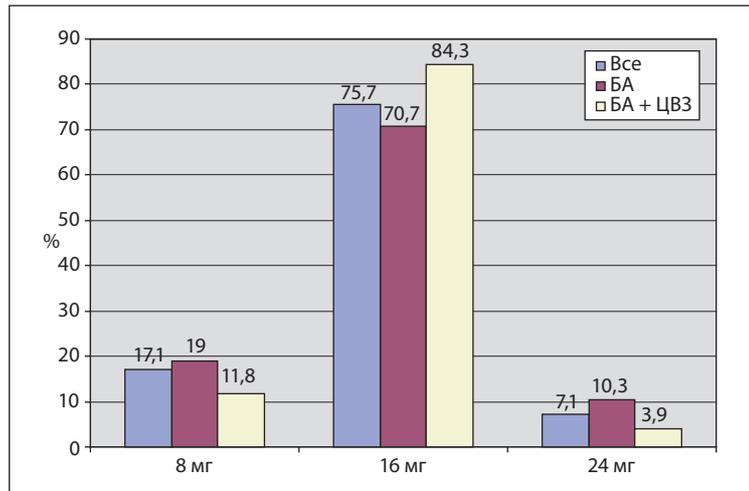


Рис. 2. Распределение суточных доз Реминила

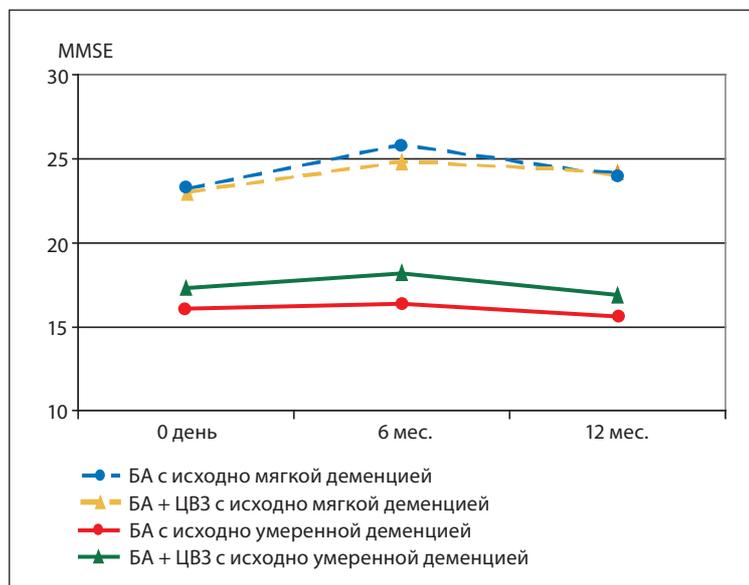


Рис. 3. Динамика показателей мини-теста (MMSE) в течение первого года лечения

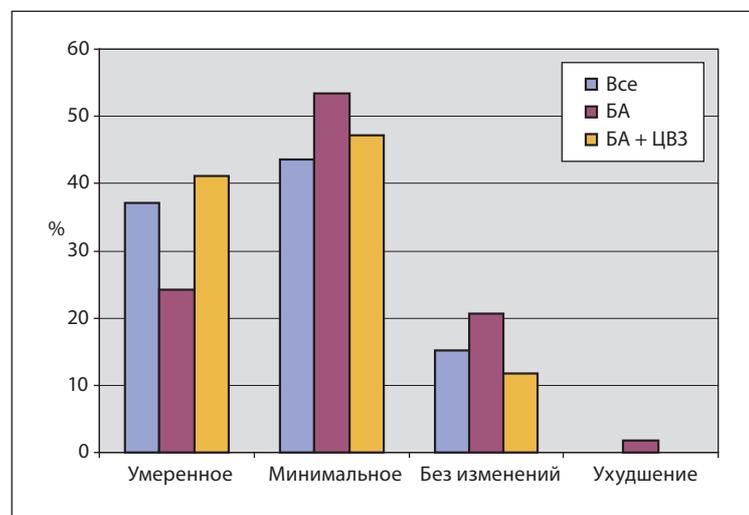


Рис. 4. Эффективность терапии Реминилом в течение первого года (оценка по CGI-I)

теста психического состояния (MMSE) и показателей изменения состояния по Шкале общего клинического впечатления (*Clinical Global Impression — Improvement, CGI-I*). Состояние больных оценивалось до начала терапии Реминилом, через полгода лечения и к концу первого года приема препаратам (табл. 2, рис. 3). В практической деятельности врача (психиатра, невролога, гериатра, семейного врача) мини-тест (MMSE) является наиболее доступным методом оценки когнитивного статуса больных деменцией позднего возраста и его динамики при проведении терапии. Увеличение суммарного показателя мини-теста свидетельствует об улучшении когнитивного статуса, уменьшении выраженности когнитивных расстройств и терапевтическом эффекте препарата, используемого для лечения деменции.

Таблица 2
Динамика показателей мини-теста (MMSE) в течение первого года терапии Реминилом

Мини-тест (MMSE)		До лечения	6 мес.	12 мес.
БА	Мягкая деменция	23,2 ± 1	25,8 ± 0,8	24 ± 1,4
	Умеренная деменция	16,1 ± 2,3	16,4 ± 3,1	15,6 ± 2,2
БА + ЦВЗ	Мягкая деменция	23,0 ± 1,9	24,8 ± 1	24,2 ± 1,6
	Умеренная деменция	17,3 ± 1,9	18,2 ± 1,3	16,9 ± 1,5

* $p \leq 0,05$.

В случаях мягкой деменции достоверное увеличение показателя мини-теста достигалось и при БА, и при смешанной деменции через 6 месяцев, однако к концу первого года лечения сохранялась лишь тенденция к его улучшению. При умеренно выраженной деменции улучшение показателя мини-теста через 6 месяцев лечения оказалось менее устойчивым, возвращаясь к исходным значениям к концу первого года терапии. Тенденция к стабилизации состояния за этот период лечения отмечена и при БА, и при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции.

Показатели динамики состояния по Шкале общего клинического впечатления (CGI-I) демонстрируют различную степень изменений на лечении Реминилом (рис. 4).

В группе БА в целом улучшение достигалось в 77,6% наблюдений, при этом умеренное улучшение отмечено в 24,2% случаев, а в 53,4% случаев положительный терапевтический эффект был минимальным. Показатель на возможность не только различной степени улучшения психического состояния пациентов после курсового лечения Реминилом, но и возможность стабилизации болезненных проявлений в 20,7% случаев. Отмечена редкость ухудшения состояния за первый год лечения Реминилом, зарегистрированного только в одном случае (1,7%). В группе смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции (БА + ЦВЗ) положительный эффект терапии Реминилом наблюдался в 88,2% случаев, при этом почти в равных долях распределялось умеренное (41,1%) и минимальное (47,1%) улучшение, состояние оставалось стабильным в 11,8% случаев, а случаев ухудшения за первый год лечения не отмечено.

Таким образом, оценка результатов лечения Реминилом по Шкале общего клинического впечатления, возможно, наиболее важна для клинической практики, обнаруживает несомненный терапевтический эффект препарата на протяжении первого года лечения. Умеренное улучшение достигается у пациентов с мягкой деменцией, а минимальное улучшение, так же как и отсутствие изменений в состоянии, отмечается у больных с умеренно выраженной деменцией. Следует иметь в виду, что отсутствие изменений в состоянии больных деменцией свидетельствует об определенной стабилизации, что также имеет терапевтический эффект с учетом неуклонной тенденции к прогрессированию расстройств, свойственной деменциям позднего возраста.

КЛИНИЧЕСКАЯ ДИНАМИКА

Оценка динамики психического состояния больных, получавших лечение Реминилом, не ограничивается мониторингом показателей шкал формализованной оценки когнитивного статуса и повседневной активности. Важным в практической деятельности врача в работе с пациентами является клиническое наблюдение за общей динамикой состояния и изменениями по отдельным группам симптомов и поведенческим признакам. Как правило, лечение больных, страдающих деменцией, осуществляется в тесном сотрудничестве с родственниками или ухаживающими лицами и при непосредственном их участии в процессе лечения. Клиническая оценка результатов лечения основывается в большей степени на информации, полученной от ухаживающих лиц.

При проведении противодementной терапии длительными курсами проблема комплаенса, т.е. приверженности лечению и соблюдению предписанного режима доз и кратности приема в течение дня, гораздо более сложна и многогранна, чем при лечении других заболеваний. Лечение больных деменцией проводится не только с согласия самих пациентов, но прежде всего с согласия родственников, которых необходимо полностью информировать о задачах лечения и ожидаемых результатах. Очень важно представить эту информацию в реалистической и доступной форме, не создавая почвы для иллюзий в отношении прогностической перспективы излечения заболевания, но обратив внимание на возможности стабилизации состояния на имеющемся уровне расстройств и попытки достижения некоторого улучшения. Можно отметить, что на протяжении первого года лечения Реминилом серьезных проблем с комплаенсом пациентов и ухаживающих лиц не возникло.

Наиболее отчетливые изменения обнаруживались у больных *мягкой деменцией*. Они выражались в улучшении концентрации внимания и осмысления обращенной речи, уменьшении выраженности дезорганизации мышления, большей собранности мышления, что сопровождалось явным уменьшением или исчезновением растерянности. Пациенты обнаруживали более осознанное отношение к лечению, улучшение понимания его необходимости, усвоение режима назначений.

Отмечалось улучшение спонтанной речи, в речи наблюдалась большая инициативность, заинтересованность в беседе, возрастала способность концентрироваться на теме разговора. Обращали на себя внимание появление возможности к более четкому изложению жалоб и актуальных проблем, способность к использованию более пространственных выражений, рациональных аргументов. Уменьшалась частота стереотипных повторов в изъяснениях. Пациенты становились более продуктивными собеседниками в определенных пределах. Они обнаруживали улучшение способности к спонтанному припоминанию при концентрации на конкретном факте или задании.

Интерес представляли изменения в критическом отношении к своим нарушениям. Для некоторых пациентов заметнее становились ошибки и несостоятельность в выполнении тестов, в собственной речи, возникали попытки коррекции ошибок, в ряде случаев вполне успешные.

В части наблюдений улучшалась способность ориентироваться во времени, что отмечалось не только при назывании текущей даты, но и при определении сроков пребывания в больнице, продолжительности лечения в амбулаторных условиях, т.е. больные обнаруживали более правильное представление о течении времени. При этом иногда исчезало прежнее беспечно-бездумное отношение к дезориентировке во времени.

В деятельности пациентов наблюдались возрастание целенаправленности действий, улучшение планирования и программирования действий, более правильное соблюдение их последовательности. Ухаживающие лица сообщали о возможности поручить пациентам что-то из домашней работы, констатировали восстановление ранее нарушенной способности к законченному выполнению необходимых операций по уборке, мытью посуды, чистке овощей и т.п. Пациенты с меньшими трудностями, хотя и продолжая пользоваться записками для памяти, осуществляли простейшие покупки. Общее увеличение активности в домашней деятельности сопровождалось уменьшением отгороженности, появлением стремления находиться в обществе, хотя в целом сохранялась аспонтанность. В некоторых случаях возрождался интерес к хобби, оказывалось возможным вовлечь пациентов в настольные игры, собирание пазлов, решение кроссвордов. Несмотря на значительные трудности, часто невозможность полноценного освоения этих занятий, пациенты нередко охотно включали их в свою повседневную деятельность, с одной стороны, прислушиваясь к советам по тренингу памяти и других когнитивных функций, а с другой стороны, выражая тенденцию к легкому возникновению стереотипов в деятельности.

В ходе лечения Реминилом отмечалось уменьшение выраженности аффективной неустойчивости, ослабление монотонной тревожности, устранение гипотимии и выравнивание настроения. Уменьшалась общая ипохондрическая настроенность, больные предъявляли меньше жалоб на беспомощность. Больные становились менее ворчливыми и склонными браниться по малейшему поводу, у них наблюдалась большая терпимость к окружающим. Обнаруживалась дезактуализация идей

обнищания и ущерба, упорядочивалось поведение, ранее обусловленное этими расстройствами.

У больных с умеренно выраженной деменцией улучшение в состоянии ограничивалось значительно меньшим объемом проявлений. С большей уверенностью можно было констатировать отсутствие отчетливых признаков прогрессирования расстройств, чем существенное улучшение. Однако и в этой группе больных можно было отметить уменьшение проявлений негативизма, упрямства, некооперативности при оказании помощи в самообслуживании, в целом при уходе. Легче удавалось побудить пациентов следовать определенному режиму приема пищи, прогулок. При грубой дезориентировке во времени, невозможности определить текущую дату, месяц, год возникало хотя бы приблизительное представление о времени дня. Ухаживающие лица отмечали усиление адаптации при смене обстановки, уменьшение безучастности, восстановление в некотором объеме навыков самообслуживания, улучшение походки, способности передвижения. Идеи ущерба, нелепые представления о супружеской неверности не подвергались дальнейшей разработке, утрачивали актуальность и эмоциональную значимость. Для некоторых больных оказалось возможным длительное домашнее содержание с помощью сиделки. При повторных амбулаторных осмотрах отмечалось улучшение спонтанной речи, особенно в спокойной обстановке и при отсутствии эмоционального напряжения, появление некоторого интереса к оценке своего состояния врачом или лицами из ближайшего окружения. Таким образом, при умеренно выраженной деменции клинические эффекты лечения Реминилом выражаются в несомненном активизирующем воздействии препарата. Активирующий эффект обнаруживается и в эмоциональной сфере в виде уменьшения степени безучастности, и в двигательной активности, однако без существенного увеличения объема целесобразной деятельности.

КАТАМНЕСТИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ПРОДОЛЖИТЕЛЬНОГО ЛЕЧЕНИЯ РЕМИНИЛОМ

С целью изучения результатов долговременной противодементной терапии Реминилом проведено катамнестическое обследование исходной когорты пациентов, которым при первой госпитализации в психогериатрическое отделение назначалось курсовое лечение Реминилом. Оказалось, что более половины больных когорты (53,4%) получали препарат более одного года. Разброс средней продолжительности лечения Реминилом был значительным — от одного года до шести лет. В отношении шести пациентов с БА и четырех больных из группы смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции катамнестические сведения оказались недоступными. В четырех наблюдениях (по два больных в каждой диагностической группе) лечение Реминилом не прекращалось до момента катамнеза, продолжаясь более шести лет. В остальных наблюдениях лечение Реминилом завершалось на разных сроках катамнеза.

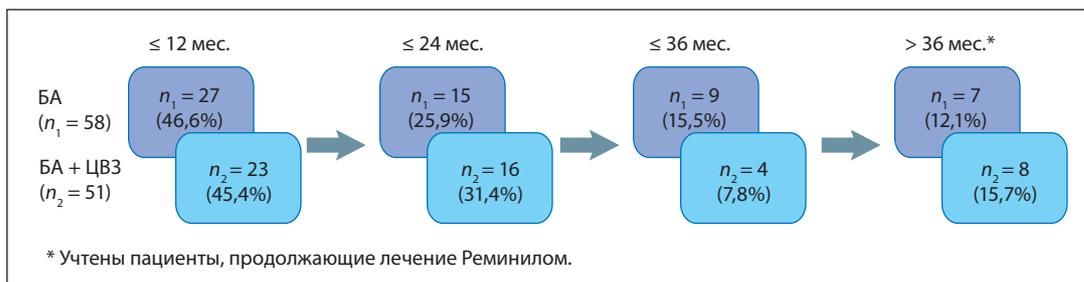


Рис. 5. Завершение лечения Реминилом в течение катамнеза

Динамика численности групп пациентов, завершивших лечение Реминилом в разные сроки катамнеза, и их доли (%) в общей когорте больных деменцией показаны на рис. 5.

В обеих диагностических группах больше всего больных выбывает из терапевтической когорты после первого года лечения (46,6% пациентов с БА и 45,4% больных смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией). Продолжительность лечения Реминилом сроком от одного года до двух лет составляет 25,9% в группе пациентов с БА и 31,4% в группе смешанной деменции. Длительность приема Реминила от двух до трех лет наблюдалась у 15,5% пациентов с БА и 7,8% больных смешанной деменцией. 12,1% пациентов с БА и 15,7% больных смешанной деменцией принимали препарат более трех лет (в эту группу объединены оставшиеся наблюдения с продолжительностью курса лечения от трех до шести лет). Средняя длительность завершенных курсов лечения Реминилом представлена в табл. 3.

Продолжительная терапия Реминилом оказалась возможной в обеих диагностических группах независимо от исходной оценки тяжести деменции — мягкой или умеренно выраженной. Как стало известно, некоторые пациенты получали препарат на всех стадиях деменции и до последнего года жизни.

Катамнестическая оценка результатов долговременной терапии Реминилом проводилась по Шкале общего клинического впечатления (CGI-I) к периоду завершения курсового лечения. На рис. 6 показано соотношение основных показателей динамики состояния пациентов ко времени окончания лечения. Вполне ожидаемо, что вероятность улучшения, даже минимального, с годами снижается и возрастает доля ухудшения, как незначительного, так и выраженного. Но не менее важно, что при увеличении длительности терапии до двух лет и бо-

лее сохраняется возможность стабилизации состояния или замедленного прогрессирования.

Рассмотрение причин прекращения лечения Реминилом показало общность их структурного состава и близость частотных характеристик в группах пациентов с БА и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией. Отмена препарата из-за проблем переносимости происходила редко (2 и 2,3% соответственно) и только в первые два года лечения. Замена Реминила на другой препарат из группы ингибиторов холинэстеразы или акатинол с намерением улучшения терапевтического эффекта производилась врачами одинаково часто в обеих группах больных (66 и 55,8% соответственно), как правило, после второго и третьего года лечения. Отказ от медикаментозной терапии (по разным причинам, в том числе финансовым) был относительно нечастой причиной прекращения приема Реминила и встречался обычно после одного-двух лет лечения как в группе БА (16%), так и среди больных смешанной деменцией (18,6%). Прекращение лечения Реминилом наступало также при переводе больных в психоневрологические интернаты, что само по себе привлекает внимание и не находит приемлемого объяснения. Эта причина наблюдалась со сходной частотой в обеих группах (10 и 9,3% соответственно). Различия касались только того, что пациенты с БА оказывались в интернате уже после первого года лечения и не получали в дальнейшем противодемментную терапию. Однако нужно отметить, что при продолжении амбулаторного лечения Реминилом до двух лет и более случаев перевода больных этой группы в психоневрологические интернаты уже не наблюдалось. В группе смешанной деменции прекращение лечения в связи с помещением в интернат имело место в единичных случаях и в разные сроки терапии без нарастания частоты с увеличением продолжитель-

Таблица 3
Средняя длительность завершенных курсов лечения Реминилом

Группы больных		≤ 12 мес.	≤ 24 мес.	≤ 36 мес.	> 36 мес.
БА	В целом, в том числе в случаях:	10,1	18,1	29,4	62
	– с исходно мягкой деменцией;	9,7	18,3	27	71
	– с исходно умеренной деменцией	10,3	17,9	32,5	50
БА + ЦВЗ	В целом, в том числе в случаях:	10	17,1	34,8	59,5
	– с исходно мягкой деменцией;	9,2	15,5	36	57,1
	– с исходно умеренной деменцией	10	14,9	33,5	74

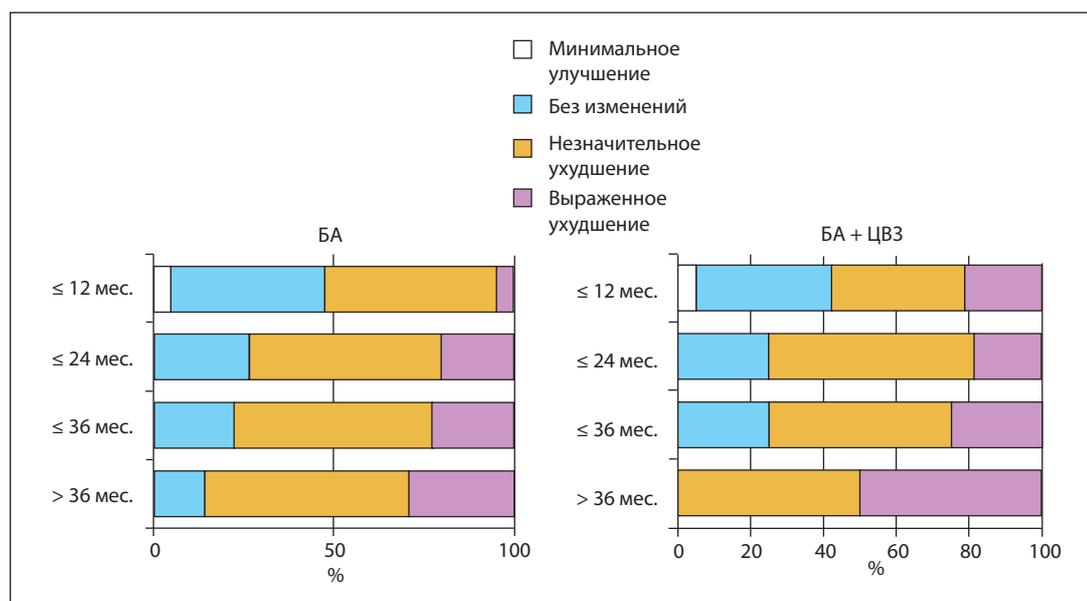


Рис. 6. Общая клиническая оценка (CGI-I) результатов завершенных курсов лечения Реминилом

ности лечения Реминилом. Эти данные в совокупности с клинической оценкой результатов позволяют косвенным образом судить о влиянии долговременной терапии Реминилом на возможность более длительного удержания пациентов в домашних условиях. В относительно небольшой части случаев БА и смешанной деменции (6 и 13,9% соответственно) завершение лечения Реминилом было обусловлено наступлением заключительной стадии деменции, осложненной сопутствующей или интеркуррентной соматической патологией с летальным исходом. При этом, с одной стороны, можно констатировать сохранение приверженности терапии на протяжении целого ряда лет (от двух до шести) вплоть до последней стадии болезни. С другой стороны, представляется вполне объяснимым, что наступление критического для жизни состояния наблюдалось в целом чаще при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции, для которой характерна множественная соматическая патология, чем при БА, не осложненной церебрально-сосудистым поражением. Можно отметить также, что при смешанной деменции завершение лечения Реминилом по этой причине имело место как при менее длительной продолжительности лечения (до трех лет), так и в более поздние сроки (на шестом году лечения), что было следствием прежде всего нейродегенеративной и системной сосудистой патологии.

ПЕРЕНОСИМОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ДЛИТЕЛЬНОЙ ТЕРАПИИ РЕМИНИЛОМ

Лечение ингибиторами холинэстеразы представляет собой балансирование между предполагаемой умеренной пользой и возможностью возникновения проблем переносимости и побочных эффектов.

Следует еще раз подчеркнуть, что специального отбора пациентов без соматической отягощенности не проводилось, как это обычно и бывает в деятельности

практикующих врачей при назначении лечения. Поэтому неудивительно, что в группе пациентов, получавших лечение Реминилом, соматическая отягощенность оказалась достаточно высокой, особенно в группе смешанной деменции. Соматически здоровые пациенты составляли меньшинство в обеих группах пролеченных Реминилом больных. Распределение соматических диагнозов в обеих группах пациентов — и с БА, и с альцгеймеровско-сосудистой деменцией — соответствует позднестарческим особенностям частоты и спектра соматической патологии. И в той и в другой группе первое по частоте место занимают заболевания системы органов кровообращения (соответственно 42,6 и 88,9%), включая артериальную гипертензию, ишемическую болезнь сердца, в том числе с постинфарктным кардиосклерозом, мерцательной аритмией. Другие заболевания (органов дыхания, желудочно-кишечного тракта, урогенитальной системы) существенно не различались по частоте в обеих группах, находившейся в пределах 8–10% для каждой группы болезней. Только эндокринные заболевания (сахарный диабет 2-го типа, гипотиреоз) в два раза чаще зарегистрированы в группе больных смешанной деменцией, чем у пациентов с БА (соответственно 7,2 и 3,2%). Следует указать, что в анамнезе больных смешанной деменцией отмечалось место нарушения мозгового кровообращения (транзиторные ишемические атаки/острые нарушения мозгового кровообращения).

Как известно, при проведении противодементной терапии ингибиторами ацетилхолинэстеразы, в том числе Реминилом, необходимо обращать внимание на показатели ЭКГ в связи с риском развития или усугубления нарушений проводимости. Практически у всех больных исследование ЭКГ повторялось не менее двух раз в течение первого года лечения Реминилом. Ни в одном случае не было отмечено ухудшения показателей ЭКГ или появления новых нарушений ритма и проводимости, что представляется чрезвычайно важным наблюдением

и имеет прямое отношение к вопросу переносимости Реминила соматически ослабленными пациентами позднего возраста. При длительных курсах терапии Реминилом рекомендация повторного исследования ЭКГ в динамике обычно учитывалась терапевтом территориальной поликлиники. Значимого ухудшения показателей ЭКГ в связи с длительным приемом препарата не выявлялось, что подтверждало данные специального изучения этой проблемы [13]. Хорошо известные диспептические нежелательные эффекты могли возникать только в период титрования дозы и не наблюдались на отдаленных этапах терапии. Опыт показал, что тщательное соблюдение режима приема препарата во время еды препятствует возникновению этих нежелательных эффектов.

Таким образом, оказалось возможным длительное применение Реминила в клинической практике для лечения больных деменцией со значительной соматической ослабленностью. Подтверждением тому служит тот факт, что во время курсового лечения Реминилом практически не приходилось существенно менять базисную соматическую терапию. В этом находит свое отражение еще один важный для терапевтического процесса момент. Не составляло проблемы сочетанное назначение Реминила и препаратов, необходимых для лечения соматических заболеваний, сопутствующих деменции. В период лечения Реминилом больные продолжали принимать гипотензивные препараты разных классов (ингибиторы ангиотензинпревращающего фермента, β -блокаторы и др.), различные антиангинальные и противоаритмические средства, дезагреганты (в том числе аспирин), антациды, препараты для заместительной терапии эндокринных заболеваний (противодиабетические, гормоны щитовидной железы), нестероидные противовоспалительные препараты, уросептики и др.

Проблема сочетанной терапии включает в себя также вопросы приема Реминила одновременно с психотропными препаратами с антидепрессивной или антипсихотической активностью, назначаемыми для лечения некогнитивных психопатологических расстройств или поведенческих нарушений, которые, как известно, вносят существенный вклад в психопатологическую картину болезненного состояния. Такое увеличение объема терапевтического вмешательства имеет различные аспекты, включая вопросы сочетания и переносимости, в том числе и экономический аспект.

Больные продолжали принимать психотропные лекарственные средства с различными механизмами действия в связи с тем, почти у $3/4$ пациентов с БА и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменцией выявлялись некогнитивные психические расстройства, требующие терапевтического вмешательства. Следует отметить, что при выборе психотропных средств приходилось учитывать наличие и выраженность антихолинергических эффектов этих препаратов, усиливающих имеющийся у больных деменцией дефицит ацетилхолина, лежащий в основе когнитивного снижения. В связи с этим для купирования возбуждения, суетливости и для лечения бредовых расстройств применялись в основ-

ном атипичные антипсихотики, предпочтительно с минимальными антихолинергическими свойствами (кветиапин), реже — рисперидон, оланзапин, тиаприд. По тем же соображениям исключалось назначение трициклических антидепрессантов. Предпочтение отдавалось антидепрессантам из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина. Допускалось кратковременное назначение транквилизаторов в минимальных дозах.

Первый вопрос о возможности комбинированной терапии Реминилом и другими психотропными средствами решался положительно, так как не было отмечено проявлений несовместимости и не наблюдалось снижения терапевтического эффекта психотропных средств. Ни в одном случае дозы антидепрессантов и антипсихотиков не назначались выше минимально эффективных. С другой стороны, в определенной части случаев в ходе первого курса лечения Реминилом оказывалось возможным снизить дозы психотропных средств или даже отменить часть из них полностью. Предполагается, что Реминил наряду с противодементными свойствами обладает прямым или опосредованным лечебным воздействием на некогнитивные психопатологические симптомы у больных, страдающих деменцией [2; 4; 5]. Тенденция к уменьшению потребности в назначении психотропных препаратов в целом сохранялась и при длительном лечении Реминилом, которое со временем приобретало характер монотерапии с временным присоединением атипичных антипсихотиков на отдаленных этапах, в основном для коррекции поведенческих расстройств, инверсии сна и раннего купирования эпизодов спутанности.

ОБСУЖДЕНИЕ

В обсервационном исследовании внимание фокусируется не на изучении действия препарата, которое устойчиво демонстрируется в плацебоконтролируемых исследованиях, а на вопросах достаточной эффективности или терапевтической пользы в виде клинически значимых результатов. При выборе конкретного препарата из группы ингибиторов холинэстеразы нет или мало объективных причин для предпочтения [22]. Полученные в проведенном исследовании данные о частоте назначения Реминила, превосходящей использование других противодементных препаратов в первом курсе терапии, отражают клиническую реальность, хотя не находят иного рационального объяснения, кроме хорошей переносимости и большей доступности последующего продолжения лечения Реминилом при наблюдении в психоневрологическом диспансере.

В ходе проведенного обсервационного исследования выбор препарата и показания к замене другим лекарственным средством определялись практическим врачом на основании его личного опыта, представлений об ожидаемой эффективности и доступности препарата для длительного применения. В практике терапии деменций, особенно на начальном этапе, могут быть разночтения в отношении ожидаемых результатов.

Неразрешенной остается проблема, как долго лечить одним и тем же препаратом и как долго продолжать лечение. Отсутствие изменений в состоянии на протяжении достаточно длительного приема препарата и тем более признаки некоторого ухудшения могут рассматриваться родственниками, ориентированными в своих ожиданиях на улучшение, и даже лечащим врачом как недостаточный эффект или несоответствие требованию соотношения цены–качества. В изученном материале отчасти это могло служить причиной значительной доли случаев замены Реминила на другой препарат из группы ингибиторов холинэстеразы или на акатинол после первого года приема препарата.

В литературе имеются данные о том, что в клинической практике 31% больных деменцией прекращают лечение после двух месяцев, остальные продолжают прием препаратов сроком до одного года и только в 19–23% лечение длится более года [22]. Опыт применения Реминила в реальной клинической практике, обобщенный в настоящей работе, свидетельствует о возможности более длительного лечения. Хотя число больных, получавших Реминил с самого начала терапии, с годами постепенно уменьшалось, сверхдлительное лечение (до трех лет и более) проведено более чем у четверти когорты. Эти данные о продолжительности лечения Реминилом немногим отличаются от специально проведенного изучения продолжения (*extension*) поддерживающей терапии Реминилом по окончании РКИ [14], определенное совпадение касается также доли выбывающих из лечения пациентов.

Впервые на материале когорты больных мягкой и умеренной деменцией альцгеймеровского типа оценивались результаты лечения Реминилом в естественных условиях психогериатрической практики. Положительный эффект назначения Реминила подтвердил данные исследований, проведенных в зарубежной и отечественной психиатрии [3; 5; 8; 10–12; 24]. Можно отметить только, что по результатам первого года приема Реминила умеренное улучшение наблюдалось значительно реже, чем в указанных работах, в то время как существенно преобладало минимальное улучшение. При этом умеренное улучшение чаще регистрировалось при смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции, чем при «чистой» БА. Это может быть следствием различного соотношения мягкой и умеренно выраженной деменции в этих группах, поскольку в группе БА преобладали пациенты с более продвинутой стадией заболевания.

При продолжении длительной терапии Реминилом более года, а в ряде случаев до шести лет умеренное улучшение ожидаемо не наблюдалось, доля минималь-

ного положительного эффекта уменьшалась, но длительно сохранялось отсутствие значительных изменений в состоянии, и также на протяжении достаточно длительного времени происходило лишь незначительное ухудшение в состоянии. Эти два основных эффекта — стабилизация и замедленное прогрессирование деменции (*not-rapid decline*), признаются наиболее важными при долговременной терапии деменции Реминилом [14], что нашло свое подтверждение в проведенном обсервационном исследовании. При этом не обнаружено существенных различий в распределении этих эффектов при БА и смешанной деменции. Более заметные различия между этими группами касались только более частого выбывания из когорты пациентов с деменцией смешанного типа на отдаленных этапах терапии, но здесь имели значение и больший возраст больных, и сам факт сочетанного церебрально-сосудистого поражения, так же как значительная соматическая отягощенность, в первую очередь сердечно-сосудистыми заболеваниями. Между тем переносимость Реминила и безопасность длительной терапии в этих группах не имели существенных отличий.

Положительная сторона проведенного обсервационного исследования заключается в том, что изучение отдаленных результатов лечения Реминилом осуществлялось на невыборочном материале больных деменцией, однако оно было ограничено возможностями только катamnестической оценки динамики болезненных проявлений под влиянием терапии. Более точные подходы с проспективным многолетним наблюдением за течением заболевания в условиях терапии, выделением групп респондеров и нереспондеров в сопоставлении с нелечеными случаями требуют специального дизайна исследований на большем материале больных, оптимально популяционном в рамках фармакоэпидемиологического изучения проблемы терапии деменций позднего возраста.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Изучение применения Реминила для лечения деменций в условиях общей психиатрической практики подтвердило эффективность и безопасность назначения препарата в качестве первого курса противодементной терапии на этапе мягкой и умеренной деменции при БА и смешанной альцгеймеровско-сосудистой деменции. Опыт обсервационного изучения результатов лечения Реминилом имеет несомненное значение, будучи необходимым этапом широкого внедрения препарата в практику психиатров и неврологов, работающих с гериатрическим контингентом пациентов.

ЛИТЕРАТУРА

1. Аведисова А. С. От рандомизированных и обсервационных исследований к пониманию эффективности психофармакотерапии // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2009. — Т. 11. — № 1. — С. 15–18.
2. Гаврилова С. И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2007. — 360 с.
3. Гаврилова С. И., Жариков Г. А. Галантамин (реминил) в лечении болезни Альцгеймера и сосудистой деменции // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2003. — № 12. — С. 59–65.
4. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В. Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера // Современная терапия

- в психиатрии и неврологии. — 2012. — № 1. — С. 5–10.
5. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Калын Я. Б., Селезнева Н. Д., Жариков Г. А., Пономарева Е. В. Новые возможности холинергической терапии болезни Альцгеймера // Психиатрия. — 2005. — № 2. — С. 1–8.
 6. Гаврилова С. И., Колыхалов И. В., Калын Я. Б., Селезнева Н. Д. Опыт применения галантамина (реминила) в лечении болезни Альцгеймера на стадии тяжелой деменции // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. — № 7. — С. 57–61.
 7. Дамулин И. В., Захаров В. В., Мхитарян Э. А., Коберская Н. Н. Опыт применения галантамина (реминила) при сосудистой и смешанной деменции // Неврологический журнал. — 2005. — № 5. — С. 30–35.
 8. Концевой В. А., Медведев А. В., Ротштейн В. Г. и др. Опыт лечения реминилом (галантамином) деменций позднего возраста (болезни Альцгеймера, сосудистой и смешанной) // Психиатрия. — 2005. — № 6. — С. 1–12.
 9. Curtin F., Schulz P. Assessing the benefit: risk ratio of a drug-randomized and naturalistic evidence // Dialogues in Clin. Neurosci. — 2011. — Vol. 13. — № 2. — P. 183–192.
 10. Erkinjuntti T., Gauthier S., Bullock R. et al. Galantamine treatment in Alzheimer's disease with cerebrovascular disease: responder analyses from a randomized, controlled trial (GAL-INT-6) // J. of Psychopharmacology. — 2008. — Vol. 22. — № 7. — P. 761–768.
 11. Erkinjuntti T., Kurz A., Gautier S. et al. Efficacy of galantamine in probable vascular dementia and Alzheimer's disease combined with cerebrovascular disease: a randomized trial // Lancet. — 2002. — Vol. 359. — P. 1283–1290.
 12. Erkinjuntti T., Kurz A., Small G. W., Bullock R., Lilienfeld S., Damaraju C. V. An open-label extension trial of galantamine in patients with probable vascular dementia and mixed dementia // Clin. Ther. — 2003. — Vol. 25. — P. 1765–1782.
 13. Isik A. T., Bozoglu E., Naharci I., Kilic S. Evaluation of the Effects of galantamine on cardiac function in elderly patients with Alzheimer's Disease // Am. J. Geriatr. Pharmacother. — 2010. — Vol. 8. — № 5. — P. 454–459.
 14. Kavanagh S., Howe I., Brashear H. R. et al. Long-Term Response to Galantamine in Relation to Short-Term Efficacy Data: Pooled Analysis in Patients with Mild to Moderate Alzheimer's Disease // Current. Alzheimer. Research. — 2011. — Vol. 8. — № 1. — P. 1–12.
 15. Leon A. C. Evaluation of psychiatric interventions in an observational study: issues in design and analysis // Dialogues in Clin. Neurosci. — 2011. — Vol. 13. — № 2. — P. 191–198.
 16. Lyketsos C. G., Reichman W. E., Kershaw P., Zhu Y. Long-term outcomes of galantamine treatment in patients with Alzheimer's disease // Am. J. Geriatr. Psychiatry. — 2004. — Vol. 12. — № 5. — P. 473–482.
 17. Matharu B., Gibson G., Parson R. et al. Galantamine inhibits β -amyloid aggregation and cytotoxicity // J. Neurol. Sci. — 2009. [Галантамин угнетает агрегацию и цитотоксичность β -амилоида. Расширенный реферат // Психиатрия. — 2009. — № 4. — С. 98–103.]
 18. Moller H.-J. Effectiveness studies: advantages and disadvantages // Dialogues in Clin. Neurosci. — 2011. — Vol. 13. — № 2. — P. 199–207.
 19. Patsopoulos N. F. A pragmatic view on pragmatic trials // Dialogues in Clin. Neurosci. — 2011. — Vol. 13. — № 2. — P. 217–224.
 20. Prvulovic D., Hampel H., Pantel J. Galantamine for Alzheimer's disease // Expert Opin. Drug Metabol. Toxicol. — 2010. — Vol. 6. — № 3. — P. 345–354.
 21. Raskind M. A., Peskind E. R., Truyen L. et al. The cognitive benefits of galantamine are sustained for at Least 36 months // Arch. Neurol. — 2004. — Vol. 61. — P. 252–256.
 22. Schneider L. S. Pharmacological Treatment of Alzheimer's Disease // In: Alzheimer's Disease — Modernizing Concept, Biological Diagnosis and Therapy // Adv. Biol. Psychiatry. — 2012. — Vol. 28. — P. 122–167.
 23. Seow D., Gauthier S. Pharmacotherapy of Alzheimer Disease // La Revue canadienne de psychiatrie. — 2007. — Vol. 52. — № 10. — P. 620–629.
 24. Stern R. G., Mohs R. C., Davidson M. et al. A longitudinal study of alzheimer's disease: measurement, rate, and predictors of cognitive deterioration // Am. J. Psychiatry. — 1994. — Vol. 151. — № 3. — P. 390–396.
 25. Wilcock G. K., Lilienfeld S., Gaens E. Efficacy and safety of galantamine in patients with mild to moderate Alzheimer's disease: multicentre randomized controlled trial // BMJ. — 2000. — Vol. 321. — P. 1–7.

Михайлова Наталья Михайловна — ведущий научный сотрудник отделения болезни Альцгеймера отдела гериатрической психиатрии Научного центра психического здоровья РАМН, Москва
E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

УДК 616-039.36; 616.895.8

Особенности клиники приступообразных форм шизофрении, формирующихся в условиях экзогенного воздействия

46

Назимова С. В.

Российская медицинская академия последипломного образования (РМАПО), Москва



Целью настоящего исследования стало изучение влияния экзогенных факторов на течение приступообразной шизофрении. Обследовано 68 больных в возрасте ко времени курации от 18 до 51 года. Выделено три варианта течения эндогенного процесса. Установлены взаимосвязи между характером доманифестных проявлений болезни и симптоматикой экзогенного типа, которые обнаруживались в психопатологических картинах инициального периода болезни, в первых манифестных и последующих эндогенных приступах, а также в ремиссионных состояниях. Выявленные особенности соотносились с формой течения болезни.

Ключевые слова: шизофрения; приступы; экзогенные факторы; клинические особенности

The aim of this study was to scrutinize the influence of exogenous factors on the course of attack-like schizophrenia. There was a study of 68 patients at the age of 18–51 years. Three variants of endogenous process course state were specified. Correlations between character of initial presentations and exogenous symptomatology was determinate. The interdependence consisted in peculiarities of psychopathological presentations of initial disease period, earliest and posterior endogenous attacks as well as remissions. Revealed peculiarities related to the form of psychoses.

Keywords: schizophrenia; attack-like evolution; exogenous factors, clinical presentations

В исследованиях различных аспектов проблемы патогенеза эндогенных психических заболеваний существенное место отводилось внешнему воздействию. Эволюция взглядов на значение различных экзогенных факторов в этиопатогенезе эндогенных заболеваний отражена в истории психиатрии. Нозологическая концепция Е. Краепелина (1909) и теория К. Вонхоффера (1908) об экзогенном типе реакции вызвали многочисленные исследования, авторы которых высказывали противоречивые взгляды на указанную проблему — от признания за экзогенными факторами каузальной роли [6; 9] до полного отрицания их причастности к развитию эндогенных психозов, и в первую очередь шизофрении [12]. Однако подавляющее число исследователей рассматривали экзогенное воздействие как дополнительный фактор, обуславливающий провоцирующую и модифицирующую роль в развитии эндогенных заболеваний [1; 2; 8; 10; 13]. Значение средовых факторов в патогенезе психических расстройств не потеряло своей актуальности до настоящего времени. Согласно современным данным, генетический вклад в клинический фенотип не является решающим — даже при моногенных заболеваниях генотип лишь задает возможные пределы фенотипической вариативности, а онтогенез конкретного фенотипа определяется рядом дополнительных факторов [3; 15]. В исследованиях последнего десятилетия, касающихся влияния экзогенных факторов на становление и развитие эндогенных заболеваний, рассматриваются клинико-психопатологические аспекты подобных случаев с позиций коморбидности [4; 5; 14].

В свете сказанного изучение особенностей клиники эндогенных расстройств, формирующихся в условиях

экзогенного воздействия как самостоятельного патогенетического звена, а не путем простого суммирования феноменологических образований, может обусловить актуальность данного исследования.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В настоящем исследовании проведен анализ особенностей клинических проявлений приступообразных форм эндогенных психозов, формирование которых происходило в условиях экзогенного воздействия ряда токсических факторов — злоупотребления алкоголем, наркотическими веществами, инфекционных заболеваний.

Исходя из поставленных цели и задач работы обследовано 68 больных (32 мужчины и 36 женщин) в возрасте ко времени курации от 18 до 51 года (средний возраст 29,7 лет). Основное количество пациентов (67 человек) обследованы стационарно, один амбулаторно. Из них 64 больных находились на стационарном лечении в ПКБ № 1 им. Н. А. Алексеева (главный врач — кандидат медицинских наук Ю. А. Шуляк), четверо больных — в клинике Научного центра психического здоровья РАМН (главный врач — кандидат медицинских наук, заслуженный врач РФ О. С. Румянцева).

Использованы два критерия отбора больных: наличие диагноза приступообразного эндогенного заболевания и присутствие на доманифестном этапе заболевания токсических влияний, в условиях которых формировались манифестные приступы. Они были следующих видов.

1. У 31-го пациента развитию острого психотического состояния предшествовала алкоголизация, однако

- ни в одном наблюдении не ставился диагноз хронического алкоголизма. Во всех случаях злоупотребление алкоголем совпадало по времени с появлением либо обострением доманифестной симптоматики невротического и/или аффективного регистров.
- У 19 пациентов наблюдалось злоупотребление наркотическими средствами, частота приема которых была эпизодической независимо от длительности наркотизации. Во всех случаях отсутствовали признаки абстиненции, повторное использование наркотиков у них было связано по времени с возникновением психопатологической симптоматики невротического и/или аффективного уровня.
 - Психотическое состояние у 18 больных развилось на фоне острого инфекционного заболевания, на высоте его клинических проявлений (13 больных) или в период затухания болезненного процесса и выздоровления (у пяти больных). Преобладающими были острые аденовирусные заболевания, у шести больных диагностирован грипп во время эпидемических вспышек. Все случаи инфекционных заболеваний были документально верифицированы.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Изучение клинической картины заболевания показало, что признаки внешнего воздействия на нее прослеживались не только при формировании психопатологической картины первого приступа, но уже в инициальном периоде заболевания, что выразилось в особенностях болезненных проявлений этого этапа. Так, невротическая симптоматика инициального этапа болезни усугублялась после алкогольных и наркотических эксцессов. Аффективные расстройства инициального этапа заболевания, развившиеся на фоне экзогенного влияния, также имели ряд особенностей. Предшествующие первому манифестному психозу «форпост-синдромы», возникающие в условиях влияния экзогенных факторов, обнаруживали видоизменение их психопатологической картины в зависимости от особенностей внешнего воздействия. Кроме того, у некоторых пациентов в инициальном периоде заболевания наблюдались состояния, характеризующиеся только психическими расстройствами экзогенного типа, например на высоте лихорадки при инфекционных заболеваниях.

При анализе течения заболевания было установлено, что хотя во всех случаях оно соответствовало клинике приступообразных форм эндогенных психозов, но отмечалась и различная степень прогрессивности. Это обусловило распределение наблюдений в соответствии с клинико-динамическими характеристиками на варианты, близкие к рекуррентной шизофрении и близкие к приступообразно-прогредиентной ее форме. Установлена предпочтительность определенного участия экзогенных факторов в формировании психопатологической и клинической картины вариантов приступообразного течения заболевания.

Результаты исследования позволили выделить три клинические группы больных с вариантами течения

эндогенного процесса, при которых экзогенное влияние токсических факторов выражалось по-разному на различных этапах заболевания:

I вариант — рекуррентное течение шизофрении с признаками экзогенного воздействия в инициальном периоде заболевания, в картине первых манифестных и последующих психотических приступов;

II вариант — приступообразно-прогредиентное течение шизофрении с признаками экзогенного воздействия в инициальном периоде и в картине первых манифестных приступов;

III вариант — приступообразно-прогредиентное течение шизофрении с признаками экзогенного воздействия в картине первых манифестных приступов.

I вариант течения — рекуррентное течение шизофрении с признаками экзогенного воздействия в инициальном периоде заболевания, в картине первых манифестных и последующих психотических приступов

Эта группа была представлена 16 больными (девять мужчин и семь женщин), возраст которых к моменту обследования составлял от 19 до 48 лет (средний возраст 32,5 года). В ходе исследования установлено, что во всех наблюдениях (16 больных) перед первой манифестацией заболевания имели место инициальные расстройства в виде аффективных нарушений. Динамика депрессивных расстройств на инициальном этапе заболевания выражалась как в количественных, так и в качественных изменениях симптоматики, что довольно определенно сопрягалось с присоединением экзогенных влияний, утяжеляющих ход патологического процесса. При злоупотреблении алкоголем нарастала глубина аффективной симптоматики, происходило усложнение структуры депрессивных расстройств с присоединением тревожных ожиданий и ипохондрических расстройств, наблюдалась ранее не отмечавшаяся инверсия суточных колебаний настроения, что выражалось в ухудшении настроения к вечеру, а также в появлении слезливости, гиперестезии и повышенной раздражительности.

При биполярных аффективных расстройствах, имевших место в шести наблюдениях, маниакальные фазы разворачивались во время экзогенных влияний, в частности во время лихорадки, связанной с инфекционным заболеванием (грипп). Психопатологическая картина гипоманий обладала некоторыми особенностями, что проявлялось в сглаженности собственно тимического компонента аффективной триады, а именно, в отсутствии радостных ощущений в сочетании с повышенной активной деятельностью, как правило, малопродуктивной. У трех пациентов высказывания носили депрессивный характер. Обнаруживалась явная хронологическая взаимосвязь между развитием аффективных расстройств и воздействием экзогенных факторов.

Более чем у трети пациентов первой клинической группы (шесть пациентов) инициальный этап эндогенной болезни совпадал с периодом гриппа. В этих случаях наряду с описанными аффективными расстройствами обнаруживалась готовность к формированию атипичных экзогенного типа реакций на фоне гипертермии.

Они протекали с симптомами делириозных состояний и с формированием истинных вербальных галлюцинаций и зрительных иллюзий. Делириозные состояния уже на этом этапе носили, однако, не типичный для истинного делирия сценopodobный оттенок. В отдельных наблюдениях (два случая) психопатологическая симптоматика инициального периода болезни, которая развивалась в условиях гипертермии, протекала без признаков помрачения сознания. Она возникала на фоне безотчетной тревоги и выражалась зрительными иллюзорными расстройствами в форме парейдолий и истинными слуховыми галлюцинациями элементарного характера в виде окликов. Подобные состояния длились от нескольких минут до нескольких часов и отличались флюктуирующей динамикой. Обнаруживалось прямое соответствие с температурой тела: кульминация психопатологических расстройств наступала на пике температурной реакции, ослабевая в своих проявлениях по мере ее нормализации.

В первой группе наблюдений заболевание во всех случаях (16 больных) впервые манифестировало картиной острых психотических состояний с помрачением сознания. Закономерность динамики психоза в целом соответствовала атипичному онейроидно-кататоническому синдрому. Психопатологические проявления приступа в начальных стадиях развития содержали признаки, свойственные синдрому помрачения сознания экзогенной природы. Близость психопатологической картины в приступе к делириозной выразилась в значимой представленности истинных зрительных галлюцинаций, которые наблюдались на фоне расстройства временно-пространственной ориентации, а также многочисленных иллюзорных нарушениях, усиливающихся в вечернее время.

Во всех случаях структура повторных приступов была аналогичной первому манифестному приступу. И в этих приступах можно было проследить патопластическое влияние экзогений в виде наличия делириозных расстройств на первых этапах формирования приступов, тем не менее выступали они в более редуцированном виде по сравнению с первыми манифестными, а диагностика эндогенного заболевания не вызвала сомнений.

Течению болезни у пациентов первой клинической группы были свойственны длительные ремиссии высокого качества с отсутствием эмоционально-волевого снижения, что в совокупности со структурой приступов (ONEYROIDНО-КАТАТОНИЧЕСКИЙ), а также возвратным развитием повторных манифестных психозов той же структуры, что и первые манифестные психозы, позволяет говорить о рекуррентном течении эндогенного процесса.

II вариант течения — приступообразно-прогредиентное течение шизофрении с признаками экзогенного воздействия в инициальном периоде и в картине первых манифестных приступов

Во вторую клиническую группу вошли 22 пациента (15 женщин, семь мужчин), в возрасте от 19 до 51 года (средний возраст 31,3 года).

У всех пациентов второй клинической группы выявлены доманифестные инициальные психопатологиче-

ские расстройства. У семи больных картина инициальных проявлений была представлена транзиторными психотическими эпизодами, длительностью от нескольких часов до суток, редуцировавшимися самостоятельно. Структура транзиторных психопатологических состояний имела общие черты со структурой последующих первых манифестных психозов, что позволило рассматривать их в рамках проявлений инициального периода болезни. Во всех случаях развитие транзиторных состояний проходило в условиях экзогенного воздействия. Симптоматика транзиторных психозов, которым предшествовало злоупотребление алкоголем, имела сходные черты с симптомами острого алкогольного галлюциноза, однако уже на этом этапе отмечался характер «сделанности» вербальных галлюцинаций с помощью различных средств связи, что отличало их от галлюцинаций только экзогенного генеза. Подобные расстройства носили преходящий характер, возникали эпизодически и не имели дальнейшего развития.

У трех пациентов психопатологическая картина транзиторных психозов характеризовалась остро развивающимся бредом значения в сочетании с аффектом тревоги, страха с опасением за свою жизнь, вербальными иллюзиями, что сближало эти транзиторные состояния с картиной острого параноида, возникающего в условиях экзогенного воздействия, в частности злоупотребления алкоголем, под его патопластическим влиянием.

В 10 наблюдениях инициальный этап заболевания был представлен неврозоподобными расстройствами, проявляющимися сенестоипохондрической и фобической симптоматикой. Необходимо отметить своеобразие динамики неврозоподобных расстройств инициального периода на фоне экзогенного воздействия, в частности видоизменение картины фобической симптоматики, проявляющееся в интенсификации вегетативных проявлений в структуре фобий на фоне интоксикации вследствие приема наркотических веществ стимулирующего действия.

В пяти наблюдениях инициальный период заболевания был представлен биполярными аффективными расстройствами, с преобладанием депрессивных фаз. Подобные состояния возникали аутохтонно и не несли признаков атипичности.

В описываемой клинической группе больных картина первых манифестных психозов оформлялась в острые психотические состояния с доминированием вербального галлюциноза и в картину острых парафрений.

Острые психотические состояния с вербальным галлюцинозом наблюдались у 12 больных. В психопатологическом проявлении этих психозов прослеживалось четкое патопластическое влияние экзогенных факторов (употребление алкоголя, инфекционные заболевания) в виде преобладания истинных вербальных обманов восприятия на начальном этапе развития психозов.

У 10 больных второй группы заболевание манифестировало острой парафренией, развившейся на фоне повторного употребления наркотических средств — амфетаминов. Определенная роль воздействия экзогений обнаружилась в значительном удельном весе в струк-

туре острых парафренических психозов зрительных иллюзий.

Структура последующих ремиссий при II варианте течения оказалась более сложной и отличалась от описанных выше ремиссий при I варианте течения. Прежде всего, отличие состояло в том, что уже после первого манифестного приступа в ремиссиях у больных II группы обнаруживались изменения личности негативного характера, обусловленные специфическим влиянием эндогенного процесса.

Необходимо отметить, что в подавляющем большинстве случаев (17) при дальнейшем течении заболевания последующие психозы развивались аутохтонно. Только в пяти наблюдениях повторные приступы развивались в условиях употребления алкоголя (симптоматический алкоголизм) или эпизодического употребления наркотиков.

III вариант — приступообразно-прогредиентное течение шизофрении с признаками экзогенного воздействия в картине первых манифестных психозов

Данную клиническую группу составили 33 пациента (19 мужчин и 14 женщин) в возрасте от 18 до 47 лет.

Одной из особенностей III варианта течения было отсутствие в картине инициальных расстройств заболевания какой-либо связи психопатологических расстройств с экзогенными факторами. Кроме того, уже на инициальном этапе заболевания у всех больных III группы можно было выявить подспудные признаки прогредиентности — нарастание негативных изменений, что проявлялось в виде заострения или стирания преморбидных личностных особенностей, эмоциональной нивелировке. В подавляющем большинстве наблюдений (19 пациентов) у больных с III вариантом течения уже в инициальном периоде обнаруживались явления «социального дрейфа», больные попадали под влияние групп с антисоциальными установками, употребляли наркотические средства, алкоголь, не испытывая к ним пристрастия и истинного влечения. Пьянство больных и употребление ими наркотических средств носило раздражительный характер той среде, в которой они проводили время, ни в одном случае не было алкогольной или наркотической зависимости. Каких-либо специфических особенностей, определенно связанных с влиянием внешних воздействий на характер и течение психопатологических расстройств, в инициальном периоде у больных III клинической группы обнаружено не было, не наблюдалось изменения их структуры в связи с употреблением алкоголя и наркотических средств.

При III варианте течения первые манифестные психозы развивались в острые психотические состояния, имеющие структуру острого синдрома Кандинского–Клерамбо и острой парафрении. Формированию первых манифестных психозов предшествовали экзогенные факторы в виде злоупотребления алкоголем и наркотиками, инфекционных заболеваний (ОРЗ, ОРВИ). Атипично составляла заметная представленность зрительных расстройств восприятия в виде парейдолий и, кроме того, так называемых ротоглоточных галлюцинаций, обнаруживающих сходство с симптоматикой экзогенного

генеза. Однако и эти расстройства носили псевдогаллюциаторный характер, что подчеркивало эндогенный характер их проявлений. Формирование и развитие острой парафрении протекало в условиях повторного экзогенного воздействия (на фоне лихорадки в связи с инфекционными заболеваниями). Время кульминации психотических и соматических расстройств совпадало. Обращала внимание атипичность болезненных проявлений психоза, прослеживающихся как в статике, так и в динамике психопатологической симптоматики.

По завершении манифестного приступа во всех случаях отмечалось нарастание прогредиентности в течении болезни, намеченной уже на инициальном этапе. Ремиссии отличались низким качеством, протекали с усилением дефицитарных проявлений в картине личностных негативных изменений на фоне сглаживания психопатоподобных расстройств от приступа к приступу. Все повторные приступы в динамике заболевания развивались только аутохтонно.

Дальнейшее течение болезни при III разновидности течения ни в одном случае не выявило тех или иных признаков внешнего влияния — ни патопластического, ни провоцирующего, ни патогенетического. В целом для пациентов III группы были характерны тенденция к неблагоприятному течению заболевания по сравнению с I и II вариантами, затяжной характер психозов в повторных приступах, ремиссии самого низкого качества, скорое нарастание дефицитарных расстройств, ранняя потеря социально-трудовой адаптации.

ОБСУЖДЕНИЕ

Анализ динамики заболевания при разных вариантах течения позволил установить различия между ними, которые правомерно напрямую связать с экзогенным воздействием токсических факторов (злоупотребление алкоголем, наркотиками, острые инфекционные заболевания) на формирование типа течения эндогенного заболевания и его проявлений. Настоящее исследование установило роль экзогенных факторов в формировании психопатологической и клинической картины болезни, начиная с инициальных проявлений болезни и картины манифестных приступов, что выражалось в известной остроте состояния, патопластическом видоизменении продуктивной симптоматики, возникновении в картине психопатологических расстройств, свойственных для экзогенного типа реакций, которые обуславливали атипичность приступов эндогенного заболевания. Установлено, что чем глубже уровень поражения психической деятельности в картине психопатологического синдрома, чем более прогредиентно течение эндогенного заболевания и чем менее актуально экзогенное влияние токсических факторов, тем менее отчетливо выступает их патопластическое воздействие на психопатологическую и клиническую картину основного заболевания и тем менее выражено провоцирующее патогенетическое воздействие экзогенных на формирование клинической картины приступов. Исходя из того, что современные биологические представления свидетельствуют о на-

личии некоторых общих нейрхимических механизмов эндогенного и экзогенного процессов, клинко-психопатологические особенности приступообразных форм шизофрении, формирующихся в условиях экзогенного

воздействия, по-видимому, отражают одновременно и аутохтонность, и воздействие экзогенных факторов, влияние которых в наибольшей степени обнаруживается преимущественно на начальном этапе заболевания.

ЛИТЕРАТУРА

1. Абаскулиев А. А. Материалы к вопросу о роли экзогенных факторов в происхождении шизофрении // 4-й всесоюзный съезд невропатологов и психиатров. — Июль 1965. — С. 5.
2. Александровский Ю. А., Лобастов О. С., Спивак Л. И., Щукин Б. П. Психогении в экстремальных условиях. — М.: Медицина, 1991. — 97 с.
3. Гиндилис В. М. Генетика шизофренических психозов: Автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 1979. — 32 с.
4. Стрелец Н. В. Острые психозы у больных хроническим алкоголизмом и опийной наркоманией, развивающиеся в ходе стационарного лечения // Лекции по наркологии / Под ред. проф. Н. Н. Иванца. — М.: Медпрактика, 2001. — С. 223–232.
5. Шлемина И. В. Клиника шизотипического расстройства (малопрогредиентной шизофрении), сочетающегося с алкоголизмом: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2009. — 25 с.
6. Varuk H. Psychiatric morale experimentale, individuelle et sociale. — Paris: Presses Universitaires, 1945.
7. Bonhöeffler K. Zur Frage der Klassifikation der Symptomatischen Psychosen // Berliner Klinische Wochenschrift. — 1908. — Bd. 51. — S. 2257–2260.
8. Brown G. W., Birley J. L. T. Crisis and life changes preceding the onset or relapse of acute schizophrenia: clinical aspects // Brit. J. Psychiat. — 1970. — Vol. 116. — P. 327–333.
9. Bumke O. Die exogenen reaktionsformen in der Psychiatrie, Neurologie, Neuropathologie, Psychologie // Memoires Publiques de l'Académie de Médecine de Turin. — Turin, 1925.
10. Garman G. Depressive state; their aetiology and treatment // Brit. J. Psychiat. — 1958. — 5092. — P. 341–344.
11. Kraepelin E. Psychiatrie. Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte. Achte, vollständig umgearbeitete. — Auflage. I. Band. Barth Verlag, Leipzig 1909.
12. Leonhard K. Aufstellung der endogenen Psychosen. — Berlin: Akademie Verlag, 1959. — 529 s.
13. Marneros A., Ronde A., Deister A. Long-term course of schizoaffective disorders. Part III: Onset, type of episodes and syndrome shift, precipitating factors, suicidality, seasonality, inactive of illness and outcome // Europ. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. — 1998. — Vol. 237. — № 5. — P. 283–290.
14. Marshall E. J., Farrell M. Substance use and psychiatric comorbidity // J. Psychiatry. — 2007. — Vol. 6, issue 1. — P. 23–26.
15. Wolf U. The genetic contribution to the phenotype // Hum. Gen. — 1995. — № 2. — P. 127–148.

Назимова Светлана Владимировна — старший лаборант кафедры психиатрии РМАПО, Москва
E-mail: trust2010@yandex.ru

УДК 575.113; 616.89; 616.896

Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутизмаЮров И. Ю.^{1,2}, Ворсанова С. Г.^{1,2,3}, Юров Ю. Б.^{1,2,3}¹ Научный центр психического здоровья РАМН, Москва; ² Московский НИИ педиатрии и детской хирургии Минздрава РФ, Москва; ³ Московский городской психолого-педагогический университет

В обзоре суммируются данные трансляционных исследований аутизма, представляющих наибольший интерес для диагностики и терапии данного заболевания в свете последних достижений в области персонализированной (геномной) медицины.

Трансляционные исследования в психиатрии ставят своей целью разработку и внедрение в практику новейших методов диагностики и лечения психических болезней, основанных на молекулярно-генетических, постгеномных и биоинформационных технологиях. Особая роль в этих исследованиях отведена генетике психических болезней, позволяющих в перспективе выявить новые биологические маркеры, определить этиологию, а также идентифицировать молекулярные и клеточные механизмы патогенеза заболевания. Преимущество трансляционного подхода к поиску генетических причин нарушения психики заключается в том, что, помимо фундаментального значения подобных исследований, становится возможным провести диагностику, обнаружить факторы риска ухудшения состояния пациента, включая воздействие лекарственных препаратов, и определить молекулярные процессы, экзогенное влияние на которые может способствовать улучшению качества жизни в каждом отдельном случае заболевания. Наибольший успех в области трансляционной психиатрии достигнут в ходе проведения молекулярно-генетических исследований аутизма с использованием технологии полногеномного сканирования и анализа генетических изменений в клетках головного мозга.

Ключевые слова: психические болезни; аутизм; трансляционная медицина; геномные перестройки; хромосомные аномалии; геномные сети

In the present communication, data acquired by translation research of autism, which represent appreciable interest for diagnosis and treatments of this disease in the light of the latest achievements in the field of personified (genomic) medicine, are given. Translational research in psychiatry is aimed at the development and application of novel methods for diagnosis and treatment of psychiatric disorders, based on molecular genetic, postgenomic and bioinformatic technologies. Psychiatric genetics plays a special role in related studies, providing an opportunity for uncovering biologic markers, determining the etiology, and the identification of molecular and cellular mechanisms. The advantages of translational approach towards the identification of genetic causes of mental illness is that diagnosis, deterioration risk factors (including those associated with pharmaceuticals) and identification of molecular processes, impacting which would lead to increasing the quality of life in each individual case. The most substantial success in the field of translational psychiatry was achieved when molecular genetic studies of autism were performed using whole-genome scan technologies and analysis of genetic variations in single cells of the brain.

Keywords: mental disorders; autism; translational medicine; genomic rearrangements; chromosomal abnormalities; pathways

Аутистические расстройства представляют собой группу болезней, демонстрирующую исключительное разнообразие с точки зрения клинических признаков и молекулярных механизмов патогенеза. Расстройства аутистического спектра, или аутизм, часто ассоциированы с умственной отсталостью, эпилептиформными проявлениями, микроаномалиями и пороками развития. Например, около 70% детей с заболеваниями аутистического спектра имеют также нарушения психики в виде умственной отсталости, а 10% детей — эпилептиформные проявления [3; 4; 10; 11; 15; 18]. Поскольку диагноз аутизм обычно связан с наличием проблем в сферах социализации и коммуникации, а также с необычными повторяющимися элементами поведения, неудивительно, что медико-биологические исследования когорты пациентов, страдающих аутизмом, определяют различные соматические процессы в качестве возможных причин нарушений психики [9; 11; 18; 19]. Это подтверждается подавляющим большинством работ, которые посвящены изучению вариативности генома при аутизме для определения патогенетических изменений на молекуляр-

ном и клеточном уровне [4–11, 15–18]. Иными словами, клинически значимые вариации генома у каждого пациента, как правило, обладают уникальными свойствами. Последнее затрудняет обобщение полученных данных для определения унифицированных нейробиологических и генетических механизмов заболеваний аутистического спектра [3]. Одним из возможных путей решения данной проблемы является использование подходов к определению этиологии психических болезней, разработанных в рамках парадигмы персонализированной медицины, или так называемых трансляционных исследований. Специфическая особенность подобных исследований заключается в том, что применение комплекса молекулярно-генетических и биоинформатических методов позволяет определить мутации, которые в данном случае ассоциированы с аутизмом, а также обнаруживать вариации генома, связанные не столько с патологическими процессами, сколько с индивидуальной толерантностью к лекарственным препаратам и дополнительным риском осложнений заболевания [9; 15; 16–18; 24].

При трансляционных исследованиях психических болезней в ходе молекулярно-генетического анализа выявляются геномные изменения, которые приводят к каскаду молекулярных процессов в тканях головного мозга. Эти нарушения генома могут быть также связаны с индивидуальной чувствительностью к лекарственным препаратам [9; 14; 17; 24]. Основная обработка данных, полученных в ходе трансляционного молекулярно-генетического изучения генома пациента, проводится с использованием биоинформатического анализа как оригинальных, так и ранее полученных результатов биомедицинских исследований [1–9; 15; 24]. В связи с этим для характеристики возможностей трансляционных молекулярно-генетических исследований аутизма следует рассмотреть современные представления о его генетической этиологии.

ЭТИОЛОГИЯ АУТИЗМА

Этиология расстройств аутистического спектра определяется как влиянием факторов окружающей среды, так и генетическими нарушениями. Не менее 40% случаев аутизма, по-видимому, связаны с хромосомными и генными мутациями [3; 19]. Это позволяет говорить об исключительном значении анализа генома при данном заболевании. За последние годы было определено более трех десятков генов-кандидатов и несколько сотен хромосомных аномалий (геномных перестроек) при аутизме [3; 17–19]. Идентификация «генов аутизма», возможно, помогает обнаруживать механизмы нарушения развития головного мозга, лежащие в основе патогенеза аутистических расстройств. Близнецовые исследования показали, что конкордантность и дискордантность по аутизму может наблюдаться в соответствующих парах, но также и то, что предрасположенность к этому забо-

леванию может быть связана одновременно с несколькими генами [18; 19]. Многие работы в области психиатрической генетики последних лет свидетельствуют о связи аутизма с различными геномными вариациями, включая хромосомные и генные мутации [1–8; 10; 11; 15–21; 25]. Среди них также отмечают численные хромосомные аномалии и CNVs (*copy number variations*, или вариации числа копий последовательностей ДНК) [3; 17–19].

ХРОМОСОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АУТИЗМЕ

При проведении цитогенетического анализа у детей с аутизмом обнаруживаются крупные регулярные структурные хромосомные aberrации, ломкие сайты и интерстициальные микроделеции или микродупликации (потеря или удвоение последовательности ДНК). Хромосомные аномалии имеют частоту до 10% среди детей с аутизмом, тогда как число случаев субмикроскопических вариаций генома может составлять также 5–10% [1–3; 20; 21; 25]. Примечательно, что наиболее частыми структурными хромосомными аномалиями оказываются делеции, дупликации (инвертированные дупликации) и дополнительные перестроенные хромосомы, образовавшиеся при изменениях в участке 15q11.2–q13, который связан с известными генетическими заболеваниями: синдромами Ангельмана и Прадера–Вилли. Известно также, что в некоторых случаях межклеточные геномные вариации, проявляющиеся в виде хромосомного мозаицизма, могут быть фактором риска аутизма [1; 21; 22; 25]. По последним данным, частота синдрома умственной отсталости, сцепленной с ломкой хромосомой X (FRAXA), среди детей с аутизмом составляет 0,46% [3; 4–6, 19]. В табл. 1 приведены данные о наиболее частых хромосомных аномалиях, связанных с патогенезом аутизма.

Таблица 1
Хромосомные аномалии у детей с аутизмом (по Ворсановой С. Г. и др. [3])

Геномные вариации	Частота	Хромосомы (участки хромосом)
<i>Межиндивидуальные геномные вариации</i>		
CNV	10%	2p; 2q; 3p; 6p; 7p; 10q; 13q; 15q; 16p и 20p
CNV	~7%	Практически все хромосомы, но с разной частотой
CNV	18,2% (всего) 7% — патогенные	Практически все хромосомы, но с разной частотой
Микроделеции и микродупликации	—	16p13.1
Дупликации	—	7q11.23 (участок, связанный с синдромом Вильямса)
Микроделеции и микродупликации	0,6% (del) ~1% (del + dup)	16p11.2
Микродупликации	0,5–3%	15q11.2q13
Субмикроскопические хромосомные аномалии	11,6%	2p; 2q; 3p; 3q; 5q; 7p; 7q; 8q; 10p; 11p; 12p; 13q; 14q; 15q; 16p; 16q; 17p; 18q; 19q; 20p; 20q; 21q; 22q и Xp
Структурные хромосомные аномалии	2–5%	Практически все хромосомы, но с разной частотой
<i>Межклеточные (соматические) геномные вариации</i>		
Мозаичные структурные хромосомные аномалии	Описания единичных случаев	3q, 4p, 12p и 20p, реже — другие участки
Ломкие сайты хромосом	Описания единичных случаев	1; 2; 3; 4; 5; 7; 9; 10; 11; 16 и X

В некоторых случаях геномные вариации, проявляющиеся в виде хромосомного мозаицизма, могут быть фактором риска аутизма [1–4; 25]. Так, из 120 обследованных детей с аутизмом хромосомный мозаицизм был обнаружен у 19, причем 10 из них были мальчики с небольшим аномальным клоном клеток — кариотип 47,XXY/46,XY [25]. Таким образом, значительное число случаев аутизма может быть связано с низкопроцентным хромосомным мозаицизмом, который невозможно обнаружить при цитогенетическом анализе и полногеномном сканировании последовательностей ДНК нескольких сот тысяч клеток. Молекулярно-цитогенетические технологии (метод интерфазной FISH) позволяет эффективно решить задачу обнаружения геномного мозаицизма [22; 23].

Многие частые формы вариаций генома в виде микроскопически видимого хромосомного гетероморфизма при аутизме исследованы недостаточно подробно. Тем не менее показано увеличение частоты хромосомных вариантов (хромосомный гетероморфизм) как у детей с идиопатическим аутизмом, так и у их матерей [1; 2; 20; 21]. Среди генетических факторов, определяющих патогенез аутизма, отмечают ряд неспецифических хромосомных аномалий, повышенную частоту вариабельности гетерохроматиновых районов хромосом, особенно 1p1qh, 9qh+, 16qh-, по сравнению с общей популяцией, что может свидетельствовать в пользу эффекта положения генов. В исследованиях сотрудников Научного центра психического здоровья РАМН [2; 21] проведен цитогенетический и молекулярно-цитогенетический анализ 90 детей (13 девочек и 77 мальчиков) с идиопатическим аутизмом и 18 матерей детей из этой группы. Было установлено увеличение частоты гетерохроматиновых вариаций у детей с аутизмом по сравнению с контрольной группой (48 и 16% соответственно). Вариации размеров гетерохроматиновых участков хромосом выявлены в виде их увеличения, уменьшения и инверсий [1; 20]. У матерей вариации обнаружены в 50% случаев. Таким образом, показано трехкратное увеличение частоты гетерохроматиновых вариантов у детей с идиопатическим аутизмом и умственной отсталостью по сравнению с контрольной группой. Несмотря на то что участки генома, фланкирующие гетерохроматиновые районы хромосом 9 и 16, до сих пор не рассматривались в качестве связанных с аутизмом, число генов, локализованных в этих районах и ответственных за нормальное развитие и функционирование центральной нервной системы, позволяет предположить их возможную роль в патогенезе аутизма. Вполне вероятно, что в таких случаях можно говорить об эффекте положения генов, при котором наблюдается нарушенная экспрессия генов, расположенных в непосредственной близости с вариабельными участками структурного гетерохроматина. Суммируя результаты подобных исследований, можно заключить, что хромосомные аномалии при аутизме удается выявить в 10–14% случаев, а гетероморфизм хромосом (хромосомные варианты) — примерно в 50% у детей, а также их матерей [1; 2; 20; 21]. Поэтому цитогенетические исследования при изучении аутизма вы-

сокоэффективны и необходимы для выяснения причины заболевания.

ГЕННЫЕ И ГЕНОМНЫЕ НАРУШЕНИЯ ПРИ АУТИЗМЕ

Исследования, направленные на выявление генов-кандидатов аутизма, позволили выделить более 100 хромосомных участков (геномных локусов) [3; 18; 19]. Интерстициальные дупликации 15q11.2–q13 материнского происхождения представляют собой распространенную причину аутизма. Наиболее часто (примерно в 1% случаев) хромосомные перестройки затрагивают участок 15q11.2–13. Дупликации чаще всего образуются спорадически в виде добавочной перестроенной хромосомы 15 (15q), но в некоторых случаях оказываются результатом сегрегации материнской транслокации (обмен хромосомными участками) в семье. Фенотип в таких случаях коррелирует с числом копий ДНК в участке 15q. Дупликация 15q11.2–13 на хромосоме материнского происхождения, приводящая к трисомии этого региона, не оказывает влияния на фенотип. Однако у детей с четырьмя копиями 15q11.2–13, включая добавочную хромосому 15, патология более выражена и могут наблюдаться гипотония, судороги, микроцефалия и значительное отставание в развитии. Дупликация на хромосоме отцовского происхождения имеет незначительный эффект в отношении фенотипа, указывая на геномный импринтинг (зависимость активности генов от родительского происхождения геномного локуса) [11; 18; 19].

В настоящее время известно несколько десятков генов, мутации в которых ассоциированы с аутистическими расстройствами (табл. 2). Среди них можно отметить патогенные мутации, связанные с генами нейролигинов, нейрексина и *SHANK3* и влияющие на синаптическую адгезию и синаптический гомеостаз. Некоторые из указанных генов-кандидатов упоминаются и в других работах. Так, с помощью *in silico* анализа сотрудниками Научного центра психического здоровья РАМН были определены следующие гены-кандидаты у детей с аутизмом: *SCARB2*, *TPPP*, *PDCD6*, *SEPT5*, *GP1BB*, *PI4KA*, *NPTX1*, *STCH*, *NRIP1* и *CXAR* [4; 7; 15]. Вместе с тем генные мутации обнаруживаются лишь в отдельных случаях и на их долю приходится менее 1–2% случаев расстройств аутистического спектра.

ВАРИАЦИИ ГЕНОМА ПРИ АУТИЗМЕ

При расстройствах аутистического спектра встречаются субмикроскопические вариации числа копий генома (CNVs), роль которых в этиологии и патогенезе аутизма до сих пор неясна. Тем не менее высокоразрешающие технологии сканирования генома методом серийной сравнительной геномной гибридизации (array CGH) позволили определить наличие ассоциации между специфическими CNVs и аутизмом [3; 9; 14–19]. В последние годы показано, что до 10% спорадических и 2% семейных случаев расстройств аутистического спектра связаны с микроскопическими или субмикроскопическими

Таблица 2

Гены и хромосомные локусы, этиологически связанные с расстройствами аутистического спектра

(по: Ворсановой С. Г. и др. [3])

№*	Нарушение	Локализация	№*	Нарушение	Локализация	№*	Нарушение	Локализация
1.1	Делеция	1p36	7.4	<i>RELN</i>	7q22	15.3	Дупликация	15q11–15q13
1.2	Ассоциация	1q21–1q23	7.5	<i>MET</i>	7q31	15.4	Ассоциация	15q22–15q26
1.3	<i>DISC1</i>	1q42	7.6	Делеция	7q31	16.1	<i>TSC2</i>	16p13
2.1	<i>NRXN1</i>	2p16	7.7	Ассоциация	7q32–7q34	16.2	Делеция	16p11
2.2	Делеция	2q24	7.8	<i>CADPS2</i>	7q31	16.3	Дупликация	16p11
2.3	Ассоциация	2q24–2q31	7.9	Ассоциация	7q34–7q36	16.4	Делеция	16q21
2.4	<i>SLC25A12</i>	2q24	7.10	<i>CNTNAP2</i>	7q35–7q36	17.1	Делеция	17p12
2.5	Делеция	2q37	7.11	<i>EN2</i>	7q36	17.2	Дупликация	17p12
3.1	<i>OXTR</i>	3p25	8.1	Дупликация	8p23	17.3	<i>SLC6A4</i>	17q11
3.2	Делеция	3p14	9.1	Ассоциация	9p24	17.4	Ассоциация	17q11–17q21
3.3	Дупликация	3p14	9.2	Делеция	9q12	17.5	<i>ITGB3</i>	17q21
3.4	Ассоциация	3q22	9.3	Ассоциация	9q33	19.1	Ассоциация	19p13
3.5	Ассоциация	3q25–3q27	9.4	Ассоциация	9q34	20.1	Делеция	20p13
3.6	Делеция	3q27–3q28	9.5	<i>TSC1</i>	9q34	20.2	Делеция	20p13
4.1	Делеция	4q21	10.1	<i>PTEN</i>	10p14–10p15	21.1	Ассоциация	21q11
4.2	Делеция	4q21–4q23	10.2	Делеция	10q11–10q21	21.2	Делеция	21q22
4.3	Ассоциация	4q22–4q25	10.3	Дупликация	10q23	22.1	Делеция	22q13
4.4	Делеция	4q35	11.1	Ассоциация	11p12–11p13	22.2	<i>SHANK3</i>	22q13
5.1	Ассоциация	5p15	11.2	<i>DHCR7</i>	11q13	X.1	<i>NLGN4X</i>	Xp22
5.2	Ассоциация	5p13–5q11	11.3	Ассоциация	11q13–11q14	X.2	<i>NLGN3</i>	Xq13
5.3	Ассоциация	5q12	12.1	<i>CACNA1C</i>	12p13	X.3	Ассоциация	Xq21–Xq25
6.1	<i>GRIK2</i>	6q21	12.2	<i>AVPR1A</i>	12q14–12q15	X.4	Дупликация	Xq24
6.2	<i>AHI1</i>	6q23	13.1	Дупликация	13q14	X.5	<i>FMR1</i>	Xq27
7.1	Делеция	7p21	14.1	Ассоциация	14q23	X.6	<i>MECP2</i>	Xq28
7.2	Делеция	7q11	15.1	<i>UBE3A</i>	15q11			
7.3	Ассоциация	7q22–7q32	15.2	<i>GABRB3</i>	15q12			

* № первая цифра — номер хромосомы; вторая — число и номер нарушения в данной хромосоме.

хромосомными aberrациями типа CNVs, возникающими *de novo* (спорадически). CNVs часто встречаются в определенных участках хромосом 15 (дупликации q11–13), 16 (дупликации и делеции p11) и 22 (делеции q11–13); каждая из таких геномных перестроек встречается с частотой примерно 0,5–1% [3; 5; 9; 18; 19]. Полногеномное исследование CNVs с использованием 550 тыс. маркеров у 859 индивидов с аутистическими расстройствами и 1409 здоровых детей выявило несколько патогенных изменений в генах, кодирующих адгезию нейронов (*NRXN1*, *CNTN4*, *NLGN1*, *ASTN2*), и в генах *UBE3A*, *PARK2*, *RFWD2*, *FBXO40*, принимающих участие в убиквитинировании хроматина (процесс, связанный с регуляцией активности генов) [18].

В ряде работ было показано, что члены семьи детей с аутизмом могут быть носителями CNVs, обнаруженных у пробанда, но не иметь соответствующих нарушений психики. Фенотипические последствия вариаций одного и того же гена часто значительно отличаются. Дети с умственной отсталостью, судорожными расстройствами, дислексией, шизофренией и биполярными расстройствами могут иметь те же CNVs, что и пациенты с аутистическими нарушениями. Тем не менее многие работы, использующие высокоразрешающие технологии

сканирования генома, позволили определить наличие ассоциаций между специфическими CNVs и аутизмом [3; 14; 15; 17; 18]. Эти работы, по-видимому, позволяют идентифицировать новые гены-кандидаты предрасположенности к аутизму. Ассоциация множественных расстройств психики с одним генетическим дефектом указывает на то, что CNVs предрасполагают к целому спектру нервно-психических нарушений. Более того, они могут определять индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам и различным отрицательным воздействиям окружающей среды (стресс, пища, употребление алкоголя, курение и т.д.) [9; 14; 16; 24]. Полученные данные поддерживают так называемую гипотезу «двойного удара» (наличие второй, определяющей мутации), объясняющую этиологию не-синдромальных нарушений развития головного мозга, включающих аутизм, умственную отсталость, нейропсихиатрические заболевания, эпилепсию [14].

НЕЙРОГЕНОМИКА АУТИЗМА

Анализ собственных и литературных данных позволил нам ранее сформулировать гипотезу о том, что не только этиология, но также и патогенез ряда психических

и нервных заболеваний (например, аутизма, шизофрении, БА и атаксии-телеангиэктазии) может быть связан с нестабильностью генома в клетках головного мозга [4–6; 8; 10–14; 16, 25–28].

Для экспериментальной проверки данной гипотезы были проведены исследования вариаций генома (анеуплоидии) в клетках разных тканей, включая клетки аутопсийных образцов головного мозга, при аутизме и шизофрении. При расстройствах аутистического спектра были исследованы дети с идиопатическим аутизмом и синдромом Ретта (моногенное X-сцепленное наследственное заболевание, обусловленное мутациями гена *MECP2* у девочек и летальное для мальчиков). Оказалось, что синдром Ретта может наблюдаться у мальчиков только при условии мозаичной/регулярной анеуплоидии хромосомы X [1–3]. При идиопатическом аутизме в 5% случаев наблюдались регулярные структурные и численные хромосомные аномалии [14; 20; 25], а в 16% случаев — низкопроцентный мозаицизм, проявляющийся преимущественно в виде дополнительной хромосомы X при мужском кариотипе [25]. Исследования анеуплоидии в мозге больных детей с недифференцированным аутизмом показали двух-трехкратное увеличение числа аномальных (анеуплоидных) клеток с участием хромосомы X в коре головного мозга при аутизме по сравнению с контролем. Межклеточные вариации генома в мозге при аутизме являются одним из возможных генетических факторов риска возникновения аутизма. Полученные результаты подтверждают гипотезу о том, что нестабильность генома может негативно влиять на гомеостаз нейронов с измененным хромосомным набором (анеуплоидных нейронов) и нарушать функционирование нейронной сети, играя, таким образом, значимую роль в патогенезе аутизма [4]. Молекулярно-нейроцитогенетические исследования при шизофрении показали, что единичные случаи этого заболевания могут быть связаны с хромосомным мозаицизмом (анеуплоидия хромосом 1, 18 и X), выявляемым в клетках головного мозга. Было также обнаружено, что при шизофрении в клетках головного мозга повышен фоновый уровень спорадических хромосомных мутаций в виде анеуплоидии. Этот факт свидетельствует о том, что шизофрения, вероятно, может быть связана с хромосомной нестабильностью, специфически поражающей клетки центральной нервной системы [26; 28]. Результаты проведенных исследований позволяют предположить существование определенных общих генетических механизмов, способствующих развитию аутизма и шизофрении, проявление которых на хромосомном уровне можно использовать как биологические маркеры заболевания [4; 10–12; 14].

Таким образом, исследования вариаций и нестабильности генома на хромосомном уровне в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях позволили определить возможную роль геномных нарушений в патогенезе аутизма. Полученные данные делают возможным выделить диагностические маркеры нарушения психики при аутистических расстройствах, связанных с мозаичными формами хромосомных аномалий и нестабильностью, а также со специфическими межиндивидуальными вариациями ге-

нома. Современные гипотезы патогенеза психических болезней исходят из предпосылок о том, что они обусловлены либо нарушением процессов развития мозга на ранних или поздних онтогенетических этапах развития головного мозга, либо представляют собой специфическую форму пролонгированной нейродегенерации. Анеуплоидия в мозге может объяснить и объединить обе модели. Анеуплоидия возникает на ранних этапах развития мозга, анеуплоидизация нервных клеток также происходит в ходе позднего постнатального нейрогенеза и часто приводит не только к дисфункции клеток, но и к их преждевременной гибели [12–14; 26–28]. Нестабильность генома (хромосом), служащая причиной нарушений в центральной нервной системе, предполагает возможность успешной молекулярной и клеточной терапии нейродегенеративных заболеваний, основанной на ингибировании патологических процессов в клетках головного мозга [4; 14].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В исследованиях последних лет по идентификации молекулярных основ патогенеза аутизма все чаще используют молекулярно-генетические (молекулярно-цитогенетические) и биоинформатические технологии для определения процессов-мишеней или генные (геномные) сети, нарушения в которых вызывают предрасположенность к этому заболеванию [14]. В дополнение к этому следует отметить, что постгеномные технологии с применением ДНК-микроматриц (array CGH) в десятки раз (с 4–5 до 40–50%) повышают эффективность молекулярной диагностики генетических аномалий у детей с аутизмом, а также позволяют определять индивидуальную чувствительность к лекарственным препаратам и различным отрицательным воздействиям окружающей среды [4–7; 9; 15; 17–19; 24]. При умственной отсталости с аутистическими расстройствами (наиболее частых формах нарушения психики у детей) применение молекулярно-цитогенетической диагностики показало, что от 20 до 40% случаев связаны с нарушениями генома, проявляющимися на хромосомном (микроскопическом и субмикроскопическом) уровне [7; 14–19]. Анализ результатов собственных исследований и имеющихся в литературе данных по нейрогенетике аутизма позволяет сделать обоснованное заключение о клинической и генетической гетерогенности этого заболевания, а также о необходимости дополнительных высоко разрешающих исследований геномных вариаций с учетом их функциональных последствий, определяемых с помощью новых биоинформатических технологий. Исследования геномных и хромосомных нарушений у детей с аутистическими расстройствами значимы для определения причин соответствующих нарушений психики. Новые технологии обеспечивают раннюю лабораторную диагностику многих генетически обусловленных форм аутизма, которые могут составлять не менее 50% среди больных детей [15]. Таким образом, молекулярно-генетические и геномные исследования этиологии и патогенетических механизмов аутизма делают возможным проводить персонализированные медико-биологические исследо-

вания при этой психической патологии, данные которых позволяют не только определять молекулярные процессы, вызывающие подобные нарушения психики, но также и индивидуальную чувствительность к экзогенным факторам, включая применение лекарственных средств. Следовательно, постгеномные технологии важны как для диагностики генетически обусловленных форм аутизма, так и для трансляционной психиатрии при разработке

научно обоснованных методов ранней медицинской и психологической коррекции нарушений психики при аутизме.

Трансляционные молекулярно-генетические исследования аутистических расстройств в лабораториях авторов проводятся при поддержке гранта Президента Российской Федерации молодым российским ученым-докторам наук — МД-4401.2013.7.

ЛИТЕРАТУРА

1. Ворсанова С. Г., Юров И. Ю., Демидова И. А. и др. Вариативность гетерохроматиновых районов хромосом и хромосомные аномалии у детей с аутизмом: идентификация генетических маркеров аутистических расстройств // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2006. — Т. 106. — № 6. — С. 52–57.
2. Ворсанова С. Г., Воинова В. Ю., Юров И. Ю. и др. Цитогенетические, молекулярно-цитогенетические и клинико-генеалогические исследования матерей детей с аутизмом: поиск семейных генетических маркеров аутистических расстройств // Журн. неврол. психиатр. им. С. С. Корсакова. — 2009. — Т. 109. — № 6. — С. 54–64.
3. Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б., Сильванович А. П. и др. Современные представления о молекулярной генетике и геномике аутизма // Фундаментальные исследования. — 2013. — № 4 (Ч. 2). — С. 356–367.
4. Тиганов А. С., Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г., Юров И. Ю. Нестабильность генома головного мозга: этиология, патогенез и новые биологические маркеры психических болезней // Вестник РАМН. — 2012. — № 9. — С. 45–53.
5. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Молекулярная нейрцитогенетика: нестабильность генома в мозге при психических заболеваниях // Психиатрия. — 2007. — № 4 (28). — С. 36–43.
6. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Юров Ю. Б. Вариации и нестабильность генома в клетках головного мозга при психических и нейродегенеративных заболеваниях // Психиатрия. — 2010. — № 3 (45). — С. 7–12.
7. Юров И. Ю., Ворсанова С. Г., Куринная О. С. и др. Генетические аспекты психологических и поведенческих нарушений у детей с аутистическими расстройствами и трудностями в обучении: диагностика геномных и хромосомных нарушений с использованием ДНК-микрочипов // Современные проблемы науки и образования. — 2012. — № 3 (дата обращения: 27.06.2012). URL: www.science-education.ru/103-6449.
8. Юров Ю. Б., Ворсанова С. Г., Соловьев И. В., Юров И. Ю. Нестабильность хромосом в нервных клетках человека в норме и при нервно-психических заболеваниях // Генетика. — 2010. — Т. 46. — С. 1352–1355.
9. Ecker C., Spooren W., Murphy D. G. Translational approaches to the biology of Autism: false dawn or a new era? // Mol. Psychiatry. — 2013. (в печати).
10. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Chromosomal variation in mammalian neuronal cells: known facts and attractive hypotheses // Int. Rev. Cytol. — 2006. — Vol. 249. — P. 143–191.
11. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Molecular cytogenetics and cytogenomics of brain diseases // Curr. Genomics. — 2008. — Vol. 9. — P. 452–465.
12. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T., Yurov Y. B. Aneuploidy in the normal, Alzheimer's disease and ataxia-telangiectasia brain: differential expression and pathological meaning // Neurobiol. Dis. — 2009. — Vol. 34. — P. 212–220.
13. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Liehr T. et al. Increased chromosome instability dramatically disrupts neural genome integrity and mediates cerebellar degeneration in the ataxia-telangiectasia brain // Hum. Mol. Genet. — 2009. — Vol. 18. — P. 2656–2669.
14. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Somatic cell genomics of brain disorders: a new opportunity to clarify genetic-environmental interactions // Cytogenet. Genome Res. — 2013 (in press).
15. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Kurinnaia O. S. et al. Molecular karyotyping by array CGH in a Russian cohort of children with intellectual disability, autism, epilepsy, and congenital anomalies // Mol. Cytogenet. — 2012. — Vol. 5. — № 46.
16. Iourov I. Y., Vorsanova S. G., Yurov Y. B. Single cell genomics of the brain: focus on neuronal diversity and neuropsychiatric diseases // Curr. Genomics. — 2012. — Vol. 13. — P. 477–488.
17. Lim E. T., Raychaudhuri S., Sanders S. J. et al. Rare complete knockouts in humans: population distribution and significant role in autism spectrum disorders // Neuron. — 2013. — Vol. 77. — № 2. — P. 235–242.
18. Mefford H. C., Batshaw M. L., Hoffman E. P. Genomics, intellectual disability, and autism // N. Engl. J. Med. — 2012. — Vol. 366. — P. 733–743.
19. Miles J. H. Autism spectrum disorders — a genetics review // Genet. Med. — 2011. — Vol. 13. — P. 278–294.
20. Vorsanova S. G., Iourov I. Y., Demidova I. A. et al. Variability in the heterochromatin regions of the chromosomes and chromosomal anomalies in children with autism: identification of genetic markers of autistic spectrum disorders // Neurosci. Behav. Physiol. — 2007. — Vol. 37. — P. 553–558.
21. Vorsanova S. G., Voynova V. Yu., Iourov I. Y. et al. Cytogenetic, molecular-cytogenetic, and clinical-genealogical studies of mothers of children with autism: a search of familial genetic markers of autistic disorders // Neurosci. Behav. Physiol. — 2010. — Vol. 40. — P. 745–756.
22. Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Iourov I. Y. Human interphase chromosomes: a review of available molecular cytogenetic technologies // Mol. Cytogenet. — 2010. — Vol. 3. — № 1.
23. Vorsanova S. G., Yurov Y. B., Soloviev I. V., Iourov I. Y. Molecular cytogenetic diagnosis and somatic genome variations // Curr. Genomics. — 2010. — Vol. 11. — P. 440–446.
24. Woolf S. H. The meaning of translational research and why it matters // JAMA. — 2008. — Vol. 299. — P. 211–213.
25. Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. et al. Unexplained autism is frequently associated with low-level mosaic aneuploidy // J. Med. Genet. — 2007. — Vol. 44. — P. 521–525.
26. Yurov Y. B., Iourov I. Y., Vorsanova S. G. et al. The schizophrenia brain exhibits low-level aneuploidy involving chromosome 1 // Schizophr. Res. — 2008. — Vol. 98. — P. 137–147.

27. Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. GIN'n'GIN hypothesis of brain aging: deciphering the role of somatic genetic instabilities and neural aneuploidy during ontogeny // Mol. Cytogenet. — 2009. — Vol. 2. — № 1. — P. 23.
28. Yurov Y. B., Vorsanova S. G., Iourov I. Y. The DNA replication stress hypothesis of Alzheimer's disease // The Scientific World J. — 2011. — Vol. 11. — P. 2602–2612.

Юров Иван Юрьевич — доктор биологических наук, профессор РАЕ, заведующий лабораторией молекулярной генетики мозга Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: ivan.iourov@gmail.ru

Ворсанова Светлана Григорьевна — доктор биологических наук, профессор; заведующий лабораторией молекулярной цитогенетики нервно-психических болезней Московского НИИ педиатрии и детской хирургии МЗ РФ, главный научный сотрудник Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: svorsanova@mail.ru

Юров Юрий Борисович — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией цитогенетики и геномики психических заболеваний Научного центра психического здоровья РАМН, Москва

E-mail: y_yurov@yahoo.com

Сергей Васильевич Рахманинов



В марте этого года исполнилось 140 лет со дня рождения С. В. Рахманинова — одного из самых выдающихся музыкантов и исполнителей XX столетия.

Яркая эмоциональность, мелодическая насыщенность, искренность и богатство содержания делают музыку С. В. Рахманинова глубокой и незабываемой.

Хорошо известна история жизни великого композитора, его трудная, но счастливая молодость, расцвет его таланта, безмерная тоска по родине, которую он нежно любил и о которой много думал в последние годы жизни.

С. В. Рахманинов был и остается истинно русским композитором, незаурядной личностью, выдающимся исполнителем и интерпретатором своих произведений и произведений мировой классики.

Книг, посвященных жизни С. В. Рахманинова и его творчеству, очень много. Двухтомное издание воспоминаний о Сергее Васильевиче, опубликованное в 1961 году, помогает составить представление об этом удивительном человеке, музыканте, мыслителе, патриоте.

Отличительными чертами характера С. В. Рахманинова были простота, сдержанность, некоторая замкнутость; он не выносил лести, позерства, фальши. Исключительно скромный в своих привычках, редко тративший на себя деньги, Сергей Васильевич позволял себе одну роскошь: будучи уже состоятельным человеком, он одевался у лучших портных своего времени.

Сергей Васильевич много читал, при этом искренность, правдивость и талантливость писателя привле-

кали его, но ничего не доставляло ему большего удовольствия, чем воспоминания или очерки о его любимом писателе А. П. Чехове.

В этой публикации хотелось бы коснуться трудного периода жизни С. В. Рахманинова с 1897 по 1900 год, после неудачного исполнения его первой симфонии, которая очень много значила для молодого композитора, на которую он возлагал много надежд и считал новаторской по сравнению с прежними сочинениями. А. К. Глазунов уже на репетиции отнесся к ее содержанию и публичному исполнению сдержанно и практически провалил ее; после неудачного исполнения симфонии, а также неодобрительного отношения к ней Ц. П. Кюи, В. В. Стасова молодой композитор немедленно покинул Петербург и уехал в свое родовое имение в Нижегородскую губернию.

Реакция на неудачное исполнение первой симфонии была психологически понятной, однако состояние прогрессировало и приобрело характер стойкой депрессии с раздражительностью, склонностью к уединению, нежеланию общаться даже с близкими людьми и друзьями, мучительными болями; о творчестве в этот период не могло быть и речи.

В 1898 году благодаря усилиям лечащего врача и близких С. В. Рахманинов хотя и медленно, но возвращается к творчеству: в этот период созревает замысел его оперы «Франческа да Римини», он начинает свою деятельность дирижера в русской частной опере С. И. Мамонтова.

Только к 1900 году Сергей Васильевич вновь вернулся к композиции и исполнительскому мастерству, доказательством последнего является блестящее концертное исполнение Первого и Второго фортепианных концертов собственного сочинения.

Сведения о болезни С. В. Рахманинова крайне скудны; очевидно, об этом лучше всех мог рассказать доктор Николай Владимирович Даль, психиатр и психотерапевт, лечивший С. В. Рахманинова. Нельзя обойти стороной личность этого замечательного врача и человека. Родившийся в 1860 году в Керчи, Н. В. Даль учился на физико-математическом факультете Московского университета, затем перешел на медицинский факультет, который окончил с серебряной медалью. Психиатрии и психотерапии он обучался во Франции сначала у Ж. Шарко в Париже, а затем у Амбруаза Льебмо в Нанси.

В России он приобрел широкую известность как незаурядный психиатр и психотерапевт, особенно в артистических кругах, пациентами его были Ф. И. Шаляпин, А. Н. Скрябин, К. С. Станиславский, В. И. Качалов.

Н. В. Даль был страстным любителем музыки, профессионально играл на скрипке, создал «Врачебный квартет», исполнительское мастерство которого достаточно высоко оценивали любители музыки. Кроме того, он коллекционировал музыкальные инструменты, в первую очередь струнные.

В 1925 году он покинул Россию, о дальнейшей его судьбе сведения отрывочные и малодостоверные; известно, что он продолжал свою врачебную и психотерапевтическую деятельность. В 1939 году, незадолго до своей кончины, он обратился с гневным письмом к Адольфу Гитлеру, призывая его «образумиться». В том же году Н. В. Даль скончался и был похоронен в Бейруте.

Н. В. Даль делал все возможное, чтобы облегчить состояние Сергея Васильевича и вывести его из депрессии. Какие методы психотерапии использовал Н. В. Даль, нам неизвестно, однако между ними установились доверительные и теплые отношения, позволившие улучшить состояние пациента и помочь ему избавиться от недуга. Н. В. Даль, по воспоминаниям близких Сергея Васильевича, советами и внушением заставил пациента поверить в себя, воспрянуть духом и возвратиться в мир музыки, который был для С. В. Рахманинова смыслом жизни.

С. В. Рахманинов посвятил Н. В. Далю свой Второй фортепианный концерт, одно из лучших произведений этого жанра в сокровищнице музыкальной культуры.

Общая тональность концерта светлая, концерт отличается исключительным богатством мелодии, привлекает искренностью и свежестью чувств, своеобразной импровизацией, придающей всему сочинению очарование непосредственности. Концерт является одним из самых вдохновенных произведений композитора и принадлежит к числу любимых произведений С. В. Рахманинова.

Вслед за Вторым фортепианным концертом С. В. Рахманинов создает неповторимую Сонату для двух фортепиано, вдохновенную Виолончельную сонату, возвращаясь к исполнительской деятельности.

Из отдельных высказываний окружающих и собственных признаний С. В. Рахманинова следует, что и в последующие годы состояния депрессии повторялись. Доказательством того является письмо С. В. Рахманинова к М. Шагинян, датированное 8 мая 1912 года. Сергей Васильевич писал: «Болезнь сидит во мне прочно, а с годами развивается все глубже. Немудрено, если через некоторое время решусь совсем бросить сочинять и сделаюсь либо присяжным пианистом, либо дирижером, либо сельским хозяином. А то, может быть, еще автомобилистом». В этом же письме Сергей Васильевич сообщает, что последние 20 лет «почти единственными докторами были гипнотизер Даль, да две мои двоюродные сестры, на одной из которых я женился. Все эти лица учили меня одному — мужаться и верить».

Тяготение С. В. Рахманинова к трагическим сюжетам и мотивам, которые характерны для многих его произведений, могут служить косвенным доказательством душевного состояния композитора. Это характерно для «Острова мертвых» (1909 г.), вызывающего тяжелое скорбное чувство; это поэма для солистов, хора и оркестра «Колокола» на слова Э. По (1913 г.), где светлomu началу первых двух частей противопоставляется мрачная тревожная патетика третьей части и суровое величие смерти в четвертой. Не менее трагически выглядит и этюд картины (1911 г., ор. 33), отличающейся суровым, крайне мрачным колоритом. Наконец, Симфонические танцы (1940 г.), произведение трагического плана, особенно вторая часть с мрачным чувством безысходности и темой торжествующей смерти в последней части.

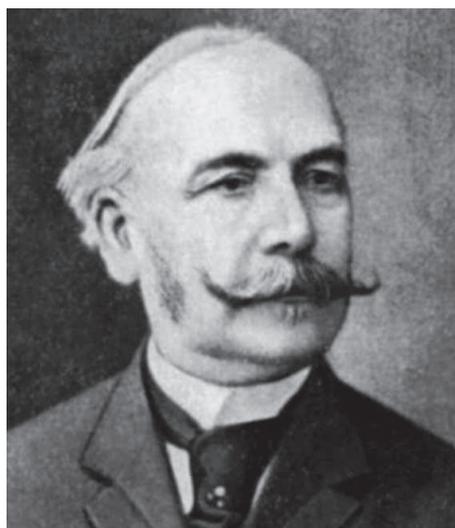
Из отдельных высказываний окружающих композитора, из его собственных признаний депрессия периодически повторялась, однако мужественная стойкость, непреодолимая любовь к музыке и, конечно, гениальность помогли Сергею Васильевичу Рахманинову преодолевать периодически постигавший его недуг.

Уместно напомнить, как великий пианист Иосиф Гофман отозвался на смерть Сергея Васильевича Рахманинова: «Рахманинов был создан из стали и золота. Сталь в его руках, золото в сердце. Не могу без слез думать о нем. Я не только преклонялся перед великим артистом, но любил в нем человека».

Мержеевский Иван Павлович

(10.02.1838 – 05.03.1908)

К 175-летию со дня рождения и 105-летию со дня смерти



Иван Павлович Мержеевский, поляк по происхождению, родился в 1838 году в Енджееве Радомской губернии царства Польского в семье нотариуса. Он успешно окончил гимназию в Люблине, через год победил в конкурсе, который был устроен Медицинским советом царства Польского, и получил стипендию на обучение в Санкт-Петербурге. Главным предметом изучения И. П. Мержеевский избрал медицину.

Военно-медицинскую академию Петербурга он окончил с хорошими результатами и был назначен младшим ассистентом. Основной областью своих интересов молодой врач избрал психиатрию. Его научным руководителем стал известный русский психиатр, организатор «Общества петербургских врачей для помешанных» Иван Михайлович Балинский.

В 1865 году И. П. Мержеевский защитил докторскую диссертацию по теме душевных болезней под названием «Клинические исследования неистовых больных (*vesanici*)», став при этом обладателем премии Буша.

Продолжая свое образование, Иван Павлович в течение последующих лет много времени провел в клиниках и лабораториях нескольких западноевропейских университетов, совершенствуя знания под руководством известных ученых. Так, в Берлине он работал с Рудольфом Людвигом Карлом Вирховым и Карлом Фридрихом Отто Вестфалем, в Геттингене его наставниками были Фридрих Зигмунд Меркель и Фридрих Густав Якоб Генле, а в Париже И. П. Мержеевский сотрудничал с Жан Мартеном Шарко.

В 1877 году И. П. Мержеевский получил пост директора клиники душевных болезней, став преемником профессора И. М. Балинского, и в качестве руководителя клиники оставался на этом посту до 1893 года. Психиатрическая клиника академии при И. П. Мержеевском обрела свой истинно научный облик. Почти двадцатилетний «период Мержеевского» ознаменовался интенсивной научной жизнью петербургской кафедры. Заведя клиникой до 1893 года, И. П. Мержеевский воспитал более 50 специалистов-психиатров, из которых 11 были преподавателями и профессорами. Под его руководством было написано 26 диссертаций и 150 научных работ. Это было время, когда русская земская психиатрия была занята интенсивным строительством; во врачах-специалистах была острая нужда. Клиника Мержеевского оказалась главным центром русской научной и практической психиатрии.

Среди его знаменитых учеников и коллег были такие выдающиеся личности, как невропатолог и психиатр Владимир Михайлович Бехтерев, доктор медицины Альфонс Феликсович Эрлицкий, выдающийся русский профессор неврологии и невроанатом Леонид Васильевич Блюменау (или Блуменау) и много других.

С 1880 года И. П. Мержеевский являлся председателем «Общества психиатров Санкт-Петербурга», уделяя ему значительное внимание. Именно под руководством И. П. Мержеевского общество обрело вес и влияние. В 1879 году он получил членство в Медицинском совете при имперском Министерстве внутренних дел. Кроме того, И. П. Мержеевского высоко ценили как ученого; он был членом Французской академии наук, а также почетным членом нескольких медицинских обществ — краковского, варшавского, вильнюсского и др.

И. П. Мержеевский выступил и одним из учредителей специальных тематических журналов — «Вестника клинической и судебной психиатрии и невропатологии» и «Архивов психопатологии». В 1887 году в качестве председательствующего он принимал участие в работе Первого Московского съезда русских психиатров, где произнес свою известную речь «Об условиях, благоприятствующих развитию душевных заболеваний в России, и о мерах, направленных к их уменьшению».

Оставил свою деятельность Иван Павлович в 1893 году.

5 марта 1908 года Иван Павлович перенес инсульт, в результате которого и скончался. Случилось это во время его поездки в Париж. Там он и был похоронен.

Постановка вопроса о границах душевного здоровья¹

Ганнушкин Петр Борисович
(24.02.1875 – 23.02.1933)



61



Со времени Клода Бернара (Claude Bernard) можно считать установленным, что никакой коренной разницы между явлениями здоровья и болезни не существует, что, наоборот, существует необходимая связь между феноменами того и другого порядка, что в области патологии действуют те же законы и силы, что и в норме; между двумя формами существования человека — здоровьем и болезнью — разница только в том, что при последней нарушается гармония тех взаимоотношений между функциями организма, которые наблюдаются в норме. Следствием этого положения является другое, — также принципиального характера; именно, приходится признать, что между здоровьем и болезнью нельзя провести никакой определенной грани, что между нормальными и патологическими явлениями возможны и на самом деле существуют в жизни самые разнообразные и самые многочисленные переходные ступени. «Природа не делает скачков» — эту старую избитую истину приходится повторить и здесь; природа не знает самозарождения, каждое явление оказывается тесно связанным с предыдущим, и болезнь — тесно связанной со здоровьем.

Как бы то ни было, однако, раз все же существуют и болезнь, и здоровье, как таковые, нужно, следовательно, принять, что между этими двумя формами человеческого бытия существует известная промежуточная

область, определенная пограничная полоса, занятая теми состояниями и формами, которые не могут быть отнесены ни к болезни, ни тем не менее к здоровью.

Если все, только что сказанное, является установленным и оправдывающимся на каждом шагу по отношению к соматической сфере, то тем более оказывается то же самое необходимым для объяснения явлений в той области, которая нас сейчас занимает — в области душевных явлений. По поводу первого положения, именно, что в норме и патологии действуют одни и те же законы, мы для подтверждения этой мысли в области душевной жизни можем сослаться даже на людей другого лагеря, не на естествоиспытателей или врачей.

Правда, дело касается частных случаев, но и это кажется нам крайне характерным. Дело вот в чем. В своей недавно вышедшей книге, встретившей очень лестный прием («Законы мышления и формы познания», 1906), философ-психолог Лапшин, между прочим, доказывает, что основные законы мышления не нарушаются, а остаются теми же самыми и при психическом расстройстве. Что же касается второго вопроса — об отсутствии границ между душевным здоровьем и душевной болезнью, то по этому поводу нужно сказать следующее. Психическая область является, с одной стороны, несравненно более сложной по своей конструкции, с другой — гораздо более неустойчивой, чем сфера соматическая; понятие о норме в области психики, понятие о так называемом *Durchschnittstypus Mensch* является совершенно не установленным и крайне неопределенным, учение о «средних величинах», наблюдаемых при различных психических процессах, находится еще в зачаточном состоянии. Правда, новейшая психология, вооруженная методом экспериментальным и статистическим, тщательно изучает индивидуальные колебания и варианты, которые наблюдаются при душевных явлениях, однако до установления каких-либо норм, каких-либо средних величин слишком еще далеко. Психология слишком долго находилась в руках монахов, философов и метафизиков, и это не могло бесследно пройти ни для нее самой, ни для психиатрии. При этом справедливость требует заметить теперь же, что задача по определению психических норм или даже по крайней мере только средних величин [*ein geistiger Kanon, eine Proportioenlehre der geistigen A Tahigkeiten* — по удачному выражению Мебиуса (Möbius)] настолько колоссальна, что рассчитывать на ее разрешение в сколько-нибудь близком будущем

¹ Ганнушкин П. Б. Избранные труды / Под ред. действительного члена АМН СССР проф. О. В. Кербинова. — М.: Медицина, 1964. — 292 с.

было бы решительно ничем не оправдываемой иллюзией. Нечему удивляться поэтому, что здесь в области психики, в области душевных явлений найти и определить границу между здоровьем и болезнью гораздо более трудно, чем в сфере соматической. Немудрено поэтому, что та промежуточная полоса, которая отделяет душевное здоровье от душевной болезни и которая в то же самое время и соединяет друг с другом эти две формы человеческого существования, оказывается необычайно широкой, а две границы, которые отделяют ее — одна от здоровья, другая от болезни, — оказываются крайне неустойчивыми и крайне неопределенными.

Склонные к постановке широких вопросов и к широким обобщениям, французы прежде других занялись изучением интересующих нас в настоящую минуту состояний; усилиями знаменитых Трела (Trelot), Фальре (Falret), Моро де Тур (Moreau de Tours) создано известное учение о *folie lucide*, о *folie raisinnante*, *folie rudimentaire*; хотя при интерпретации наблюдавшихся ими фактов, только что названные авторы не всегда касались вопроса о границах душевного здоровья и иногда исходили из других точек зрения; все же из тех клинических описаний, которые они делают, с несомненностью явствует, что дело шло именно о пограничных состояниях. Трела, например, в своей известной книге «La folie lucide» (1861) прямо указывает, что его работа посвящена изучению психически полунормальных людей (*les demialienes*). Точно так же и Моро де Тур, еще в 1859 г. выпустивший свое знаменитое сочинение «La psychologie morbide», говорит, что он изучает и описывает совершенно особый, промежуточный класс людей (*un clASSE intermediaire*), представители которого оказываются настоящими интеллектуальными метисами (*veritables metis intellectuels*), с одинаковым основанием могущими считаться и за душевно здоровых, и за душевнобольных. Рядом с широтой, однако, толкования и описания французских авторов неминуемо оказывались, с одной стороны, очень расплывчатыми, с другой — чересчур общими и мы сказали бы, оторванными от жизни, чему причиной, впрочем, помимо других обстоятельств, служит также и тогдашнее положение психиатрической дисциплины. При известной точке зрения оказалось не особенно трудным и вполне возможным чуть не всю клиническую психиатрию включить в группу пограничных состояний. Если бы мы вздумали современную психиатрическую мерку приложить к тому, что прежние французские авторы называли резонирующим помешательством — *folie lucide*, *folie raisonnante*, то оказалось бы, что в рамки этой формы с успехом могла бы уложиться почти вся психиатрия, не исключая прогрессивного паралича и форм, развивающихся благодаря тем или другим интоксикациям. В самом деле, ведь нет ни одной душевной болезни, которая — в тот или иной период своего развития — не могла бы проявиться в такой форме и степени, благодаря которым данное болезненное состояние приходится считать находящимся на границе между здоровьем и болезнью. Возьмем, например, такие определенные и рез-

ко выраженные формы душевного расстройства, как прогрессивный паралич помешанных или раннее слабоумие; несмотря на их клиническую определенность, при обеих формах могут наблюдаться такого рода — очень длительные — состояния (продромальный период, светлые промежутки, исходные состояния — при *dementia praecox* ремиссии), когда больной с полным основанием и правом может третироваться как находящийся на границе между нормой и патологией. Возьмем дальше такую форму, как острая спутанность, аменция Мейнерта (*Amentia Meynerti*); и при ней могут существовать периоды, — скажем, период выздоровления, иногда очень затягивающийся, когда больной не может быть определен ни как психически ненормальный, ни как душевно здоровый. Мы намеренно остановились только на этих наиболее ярких примерах клинической психиатрии, казалось бы, совершенно удаленных от границ нормальной душевной жизни, чтобы показать, что даже и в таких случаях возможны и несомненно наблюдаются переходные, пограничные состояния; возможность возникновения подобных же переходных состояний на фоне других душевных болезней, конечно, также не подлежит сомнению. Помимо душевных болезней в узком смысле этого слова, такого же рода переходные состояния могут развиваться и в действительности наблюдаются и при других условиях: при различных интоксикациях (алкоголь, морфин), после травмы, при разного рода диатезах (артритизм, туберкулез) и т.д. В вопросе о границах душевного здоровья и болезни подобного рода состояния имеют, конечно, очень большое значение, но при определении рамок изучения предмета мы должны ясно показать, что эти явления и состояния должны интересовать нас лишь косвенным образом. При далеко ушедшем вперед развитии психиатрии включать в группу пограничных состояний все возможные случаи, когда могут наблюдаться подобного рода формы, было бы ничем не оправдываемым расширением рамок вопроса; это представило бы необычайные затруднения и было бы совершенно неправильно не только с формальной точки зрения (неудобство описания), но и по существу; в таком случае, при таком объеме этого понятия — пограничные состояния, промежуточные типы — не было бы решительно никакого основания выделять и создавать особую группу явлений, группу пограничных состояний, так как эта группа при таком понимании дела не имела бы в себе ровно ничего ни характерного, ни самостоятельного. Между тем подобного рода группа пограничных состояний, промежуточных типов — при известном сужении объема и содержания этого понятия — несомненно должна быть выделена, и это должно быть сделано на основании целого ряда соображений, как практического, так и теоретического характера.

Другой причиной неясностей, допущенных прежними французскими авторами, было то обстоятельство, что вместо изучения клиники разбираемой формы, вместо описания клинических типов они изучали и описывали лишь общую симптоматиологию пограничных состояний, следствием чего и являлась крайняя схематичность и, так

сказать, абстрактность сделанных ими исследований. Это изучение общей симптоматики пограничных состояний было, конечно, только в ущерб изучению клиники пограничных типов; мы думаем, напротив, что в данном вопросе в настоящее время надо именно ограничиться только клиникой, так как общая симптоматология этой группы явлений, несомненно, ничего специфического или патогномичного в себе не содержит и совпадает с общей симптоматологией всех душевных болезней вообще; здесь менее, чем где бы то ни было, нужно отдельное описание общей симптоматики, так как здесь совершенно не важна наличность отдельного симптома, а имеет значение лишь общая — качественная и количественная — оценка психики индивидуума.

Наконец, третьей ошибкой, в которую впадали прежние психиатры и которую теперь же необходимо отметить, было то, что они ограничивались слишком общей диагностикой страдания; они не только не накладывали индивидуального диагноза, они не накладывали даже диагноза болезни, они лишь определяли ту большую родовую группу, к которой принадлежал тот или иной больной *Folie raidonnante, folie morale* — резонирующее помешательство, нравственное помешательство или *degenerescence mentale* (Морель–Маньян) — психическая дегенерация; вот те на наш взгляд крайне широкие рамки, в которые без дальнейших группировок и разграничений старые французские ученые заключали интересующие нас в настоящий момент явления; немудрено, что рамки эти раздвигались без конца, и в группу дегенерации или резонирующего помешательства оказалась включенной чуть не вся психиатрия, — как общая, так и частная. Новейшая психиатрия в каждом отдельном случае совершенно не допускает возможности, чтобы дело могло ограничиваться диагнозом такого общего характера — душевная болезнь, душевное расстройство; она всякий раз требует — и с полным основанием, — чтобы был дан вполне определенный ответ: какая душевная болезнь? Какая форма душевного расстройства? Точно то же самое относится и к пограничным состояниям; сказать, что наблюдаемые у данного больного явления заставляют отнести его к группе промежуточных, пограничных типов — это значит, ничего не сказать или, по крайней мере, сказать очень мало; необходимо всякий раз возможно точно определить, к какому клиническому типу, к какой форме переходных состояний относится наблюдаемый в этом отдельном случае психический симптомокомплекс. Человеческая психика <...> настолько сложная и тонкая машина, что установление наличности в этой машине тех или других неправильностей — а такого рода неправильности можно найти в психике каждого — еще не дает ключа к пониманию психики данного лица, не дает еще права говорить о дегенерации, или о наличности в этом случае границ душевного здоровья. Чтобы иметь это право, повторяем, нужно установить тип дегенерации, определить, к какой группе пограничных состояний относится данный случай.

Ошибки, допущенные первыми исследователями, писавшими о пограничных состояниях, не предохранили

позднейших писателей от повторения тех же взглядов и тех же отправных точек зрения. По пути, указанному старыми психиатрами, пошли в ущерб истинному прогрессу нашей дисциплины не только французы [Кюллер (Cullere), выпустивший в 1888 г. известную книгу «*Les frontières de la folie*»), но и немцы [Кох (Koch), Циэн (Ziehen)]. На двух последних именах нам придется остановиться подробнее. В 90-х годах (1890–1892) Кох выпустил в свет свой известный, до сих пор остающийся единственным по исчерпывающей полноте, трактат посвященный пограничным состояниям, трактат, озаглавленный: *die psychopathischen Minderwertigkeiten* — этим новым словом и термином автор обогатил немецкий язык и научную литературу. Этим термином Кох определяет такого рода непорядки в области душевной жизни человека, при наличности которых субъект — даже в наиболее благоприятном случае — не может быть третируван, как психически совершенно нормальный, но которые, с другой стороны — в худшем даже случае — не служат выражением душевной болезни индивидуума. Это, так сказать, отрицательное определение, положительный смысл которого заключается в том, что здесь (как в другом месте, заявляет и сам автор), дело идет о симптомокомплексах, находящихся на границах между душевной болезнью и душевным здоровьем. В исполнении поставленной себе задачи Кох, однако, оказывается, во-первых, слишком расплывчатым, во-вторых, крайне схематичным; результатом этого и является тот печальный для автора факт, что работа его до сих пор остается в достаточной степени неиспользованной и даже малоизвестной. В своем стремлении дать исчерпывающее описание всех возможных случаев автор касается самых разнообразных психопатических состояний, начиная от длящихся в течение всей жизни и заканчивая самыми кратковременными, продолжительность которых всего несколько минут. «*Die psychopathischen Minderwertigkeiten, —* говорит Кох, — *sind teils andauernde, oft ein ganzes Leben langhaltende, teils fluchtige, oft nur einige Minuten wahrende Zustände*». Все эти совершенно различные по своему клиническому значению состояния оказываются связанными друг с другом лишь одним — именно, известной степенью психической несостоятельности. При таких условиях автору поневоле пришлось коснуться чуть не всего объема психиатрии, поневоле пришлось сплошь и рядом, вместо описания клинических типов и примеров описывать лишь общую симптоматику этих состояний. Кто хочет каким-либо формальным критерием соединить друг с другом вещи, различные по существу — тот, естественно, оказывается поставленным в необходимость давать в своих описаниях не яркие реальные образы и картины, а лишь схемы и неясные контуры явлений. Работа Коха <...> и представляется такой схемой, притом схемой не жизненных, клинических типов, а схемой тех многочисленных психопатических явлений, которые наблюдаются при самых разнообразных обстоятельствах, — при одном только условии, чтобы дело не доходило до резко и определенно выраженной

душевной болезни; схема эта оказывается крайне сложной, искусственной и исключительно формальной.

Из только что сказанного ясно, что Кох не только не сузил отправных точек зрения прежних психиатров и не отграничил точнее предмета изучения, но, пожалуй, даже расширил его; правда, он осветил его иначе, изложил крайне добросовестно и подробно, но все же не сумел придать ему жизненный реальный характер. Тем более странно, что собственно говоря совершенно то же самое повторяет в последнее время и Циэн. Правда, его работа по интересующему нас в данную минуту вопросу еще далеко не может считаться законченной, хотя вот уже три года, как она печатается в *Charité Annalen*; однако уже из того, что до сих пор появилось в печати, совершенно ясно, каким образом и в каких пределах трактует Циэн тот предмет, о котором сейчас идет речь. Работа Циэна, которую мы имеем в виду, озаглавлена «*Zur Lehre von den psychopathischen Konstitutionen*» (К учению о психопатических конституциях). Что под этим термином автор понимает состояния, именно находящиеся на границах между душевным здоровьем и болезнью, — это с очевидностью явствует, во-первых, из того определения, которое он дает этому термину — психопатическая конституция, — и, во-вторых, из того факта, что он сам очень определенно приравнивает эти психопатические конституции тем самым состояниям, которые Кох описывал под именем *psychopathische Minderwertigkeiten* и которые, как мы только что видели, именно и представляют собой ту пограничную область, которая находится между психической нормой и патологией. Заметим тут же кстати, что Циэн находит термин Коха нецелесообразным, во-первых, потому, что в этом термине необходимо предполагается наличие психической слабости, несостоятельности, что бывает далеко не всегда и, во-вторых, потому, что слово *Minderwertigkeiten* звучит не только констатированием известного факта, чем только и должно ограничиваться всякое научное освещение но и его определенной оценкой, определенной квалификацией (*Wert* — ценность, стоимость), что, как совершенно правильно полагает Циэн, является вполне излишним в вопросах патологии. Что же касается до того определения, которое делает сам Циэн изучаемому предмету, то, должно сознаться, оно вовсе не отличается ни достаточной ясностью, ни категоричностью. Под психопатическими конституциями автор понимает такого рода функциональные болезненные состояния, при которых приходится наблюдать различные, слабо выраженные, не связанные друг с другом беспорядки в интеллектуальной и аффективной сферах, причем дело не доходит до развития долго длящихся и резко выраженных галлюцинаций, бредовых идей и тому подобных тяжелых явлений; таким определением автор отграничивает психопатические конституции от вполне выраженных психических расстройств функционального характера; в конституциях он видит болезненные состояния, которые недоразвились до настоящего душевного расстройства, а остановились, так сказать, на полдороге, на границе душевных болезней. В полном соответствии с такого рода определением

Циэн считает вполне возможным и необходимым говорить о приобретенных и врожденных психопатических конституциях, о конституциях эндогенного и экзогенного происхождения, о стационарных прогрессивных и даже периодических психопатических конституциях, наконец, об острых и хронических; он совершенно не смущается хотя бы тем обстоятельством, что такое сочетание двух терминов, как «острая конституция» — он сам на это указывает — звучит несомненным внутренним противоречием. Таким образом, и Циэн совершенно одинаково с Кохом термином «психопатическая конституция» обозначает только известную, определенную степень психического расстройства, психической несостоятельности и на основании одного этого общего признака объединяет клинические симптомокомплексы, сущность и значение которых совершенно не одинаковы; такого рода схематизация, допустимая лишь там, где имеется дело с цифрами, с величинами отвлеченными, математическими, оказывается, думается нам, совершенно непригодной и бесполезной при сопоставлении друг с другом реальных, жизненных явлений. Результатом такой схематизации является то обстоятельство, что работа Циэна, правда повторяем, еще далеко не законченная, грешит решительно теми же недостатками, на которых мы уже останавливались. Заметим здесь же, что крайняя склонность к формализму сказывается у Циэна не только в постановке вопроса о психопатических конституциях, но и в целом ряде других соображений, высказываемых им попутно в его все же в общем крайне интересной работе. Так, например, он находит возможным говорить о комбинации двух клинических явлений даже в том случае, когда оба эти явления суть следствия одного и того же этиологического момента; ясно, что, становясь на такую точку зрения, можно без конца дробить наблюдаемые в клинике синдромы. Далее Ziehen, между прочим, категорически заявляет, что можно считать несомненным, что самые различные этиологические факторы могут вызывать одни и те же психопатические конституции. Это положение совершенно не согласно с научным мышлением, в нем кроется крупная логическая ошибка, объяснимая только тем, что в целом ряде клинических фактов мы вовсе не знаем истинной причины явлений. *Folie lucide* Трела, *folie raisonnante* Фальере, *psychopathische Minderwertigkeiten* Коха, наконец, *psychopathische Konstitutionen* Циэна — вот те общие характеристики, которыми отдельные авторы пытались определить ту группу явлений, которая в настоящее время нас занимает. Подводя итоги всему тому, что мы говорили раньше, делая, так сказать, положительные выводы из критики прежних исследований, приходится прийти к заключению, что необходимо значительно сузить материал, подлежащий изучению, сузить его нужно в двух направлениях: во-первых, в количественном отношении, т.е. необходимо точнее отграничить случаи, подлежащие описанию; во-вторых, в качественном, т.е. нужно описывать не общую симптоматику переходных состояний, а клинику этих форм, клинику границ психических болезней. То обстоятельство, что каждая душевная болезнь,

какого бы происхождения она ни была, может иметь и в действительности имеет стадии, когда субъект находится на границах душевного здоровья и болезни, — это обстоятельство еще не может быть достаточным основанием к тому, чтобы при изучении промежуточных, пограничных типов описывать и изучать всю клиническую психиатрию, хотя бы не в полном ее объеме, а лишь в той ее части, которая рассматривает переходные состояния. При установлении границ душевного здоровья и болезни эти переходные состояния, конечно, не могут быть оставленными без внимания, но прежде всего на первом плане должны быть поставлены прирожденные и постоянные свойства личности, врожденные психические особенности, особенности такого рода, которые накладывают известный отпечаток на весь психический склад индивидуума, во-первых, и которые помещают его на границу душевного здоровья, во-вторых. Прежде всего надо иметь в виду те формы, которые оказываются для индивидуума связанными с его рождением; эти формы не имеют ни начала, ни конца, они никогда не начинаются, и никогда не исчезают, они всю жизнь оказываются постоянными спутницами их носителей; правда они проявляются не всегда одинаково рано, в детском и даже иногда в юношеском возрасте они не всегда одинаково заметны, но все же они обнаруживаются и дают себя знать роковым для индивидуума образом; это — те состояния, которые для постороннего наблюдателя развиваются совершенно незаметно, как бы беспричинно и менее всего заставляют окружающих думать о том, что здесь речь идет если не о настоящем душевном расстройстве, то по крайней мере о чем-то, к такому расстройству очень близком. Границу между здоровьем и болезнью прежде всего занимают те, кто постоянно живет на этой границе, а не переходит из состояния здоровья в состояние болезни или наоборот, — лишь временно, более долгий или короткий срок, смотря по случаю, оставаясь на этой границе. Этим то постоянным обитателям пограничной области (*habitants des pays frontieres*, по счастливому выражению Ball) и нужно иметь в виду, — тех, кто роковым образом с самого рождения привязан к этой границе, кто является аборигеном этой пограничной полосы. Кроме того, что психические особенности в этих случаях должны быть постоянными, врожденными они должны быть еще и таковы, чтобы их наличием более или менее определялся весь психический облик индивидуума, эти особенности должны накладывать свой властный отпечаток на весь душевный уклад данного лица. Существование в психике того или иного субъекта каких-либо элементарных неправильностей и уклонений, даже и врожденных еще не дает права и достаточного основания, думается нам, причислять его к пограничным типам, хотя бы в некоторых отдельных пунктах его душевная жизнь действительно бы находилась, таким образом, на границе между здоровьем и болезнью. Для того чтобы иметь право говорить о промежуточном типе, необходимо, чтобы у индивидуума были констатированы такие психические особенности, которые бы оставляли свой след, если не на всем содержании

его душевной жизни, то по крайней мере на многих ее пунктах; необходимо, чтобы душевная жизнь такого субъекта если не на всем протяжении, то хотя бы во многих точках находилась на грани, отделяющей душевное здоровье и болезнь.

Задача, которую мы ставим, таким образом, значительно сужается, но вместе с тем, думается нам, и выигрывает в определенности и ясности; мало того, лишь при таком сужении изучаемого материала только и можно объединить этих представителей пограничной области, эти порубежные типы известного рода критерием и сделать этот материал не только предметом клинического наблюдения и описания, но и обработать его с более широких точек зрения биологии и даже социологии. Без такого сужения исходной точки зрения оказалось бы совершенно невозможным однообразно оценивать изучаемый материал, как-нибудь его классифицировать и определять отношение этой группы явлений к другому рода формам и состояниям; в таком случае невольно пришлось бы клиническую точку зрения заменить исключительно формальной. Резюмируя все то, что было сказано об этих пограничных типах, мы можем установить следующие основные клинические признаки, определяющие эту группу явлений. Первый признак состоит в постоянстве, прирожденности известных психических особенностей у представителей первой этой группы людей; второй — состоит в том, что эти особенности отражаются на всей душевной жизни субъекта; наконец, третий — в том, что эти особенности таковы, что при их наличности индивидуум должен рассматриваться, как находящийся на границе между душевным здоровьем и болезнью. Эти индивидуумы, находясь на свободе, резко отличаются от обыкновенных, нормальных людей; оказавшись же — добровольно ли, или вследствие столкновений с законом — в специальном заведении для душевнобольных, они точно так же резко отличаются и от остального населения этих учреждений. Заметим теперь же, что в эти учреждения они попадают, к сожалению, редко, обыкновенно они остаются в жизни, принимают в ней посильное участие, являются известным социальным фактором, который всегда необходимо учитывать; вот почему клиника этих состояний оказывается еще малоизученной, вот почему наиболее блестящие примеры этой пограничной области представлены не на страницах учебников, а либо в произведениях писателей беллетристов, либо в протоколах судебных заседаний.

Существование этих промежуточных типов обуславливается тем имеющим такое громадное биологическое значение процессом, который называется вырождением, дегенерацией, понимая этот термин в самом широком смысле слова; все представители этой пограничной области, это — дегенераты, вырождающиеся. Слово «дегенерация» является в настоящее время настолько затасканным, что мы охотно отказались бы от его употребления; однако за неимением ничего другого, определяющего данную сторону вопроса, приходится все же пользоваться этим термином. Заметим, что дело, ко-

нечно, идет не о всех возможных формах дегенерации, а лишь об определенных категориях, именно о тех дегенератах, которые находятся на границе между душевно здоровыми и душевнобольными людьми. И идиот, не могущий выговорить ни одного слова, и маниакальный больной, безмолку кричащий и говорящий, могут в известных случаях оказаться дегенератами, но, само собой разумеется, не этих дегенератов имеем мы в виду, когда говорим, что промежуточные типы обязаны своим происхождением дегенерации; мы имеем в виду так называемых дегенератов высшего порядка, приблизительно

те формы дегенерации, которые Маньян называл *les degeneres intelligents, degeneres superieures*.

Другое требование, которое мы предъявляем к характеру изложения предмета, сводится к тому, чтобы описание переходных форм, как мы уже на это указывали, состояло не в общей симптоматологии этих состояний, а в клиническом описании отдельных промежуточных типов; нет никакой нужды описывать проявления дегенерации в той или другой ее форме, не нужно описывать психические симптомы у вырождающихся, нужно устанавливать типы дегенератов.

О конференции «Актуальные проблемы психиатрии», посвященной 125-летию клиники психиатрии им. С. С. Корсакова

Михайлова Н. М., Корнев А. Н.



67

В Первом Московском государственном медицинском университете (Первом МГМУ) им. И. М. Сеченова 20–21 декабря 2012 г. прошла Всероссийская юбилейная научно-практическая конференция с международным участием «Актуальные проблемы психиатрии», посвященная 125-летию клиники психиатрии им. С. С. Корсакова. В научной программе конференции освещены проблемы сохранения и поддержания психического здоровья. В 2012 году Первый МГМУ инициировал развитие кластера научно-образовательных клинических центров в целях интеграции образовательного и научного процесса. Одним из таких центров в области психиатрии является Центр психического здоровья в клинике психиатрии им. С. С. Корсакова под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора Н. Н. Иванца, Центр психосоматической медицины возглавляет академик РАМН профессор А. Б. Смулевич.

Член-корреспондент РАМН, профессор **Н. Н. Иванец** представил в своем докладе историю клиники им. С. С. Корсакова, проанализировав вклад каждого из директоров клиники — выдающихся отечественных психиатров — в становление научной и клинической психиатрии в нашей стране. Примечательно, что целый ряд профессоров-психиатров после обучения и работы в клинике становились заведующими кафедрами психиатрии и директорами НИИ. Дольше всех руководил клиникой, с 1971 по 1998 г., член-корреспондент РАМН, профессор Н. М. Жариков. В последние десятилетия под руководством члена-корреспондента РАМН, профессора Н. Н. Иванца в клинике разрабатываются проблемы депрессий при шизофрении, аффективных расстройств позднего возраста (создана оригинальная шкала оценки депрессий позднего возраста), изучаются депрессии при противовирусной терапии хронического гепатита С (интерфероновые депрессии) у психически здоровых, у больных с хронической аффективной патологией и при наркотической зависимости, а также депрессии невротического уровня, эндогенные тревожные депрессии, эффективность поддерживающей терапии при биполярном расстройстве, фармакогенетика депрессий, разрабатываются принципы индивидуализированной, персонализированной терапии психических нарушений.

Научная программа конференции составлена из докладов руководителей кафедр и научных институтов, что позволило охватить все направления исследований в области отечественной психиатрии. Директор МНИИ

психиатрии МЗ РФ профессор **В. Н. Краснов** отметил, что юбилей клиники знаменует собой этап развития российской психиатрической школы. В своем докладе «Психопатология и динамика депрессий» В. Н. Краснов процитировал Иоханнеса Ланге, который в 1964 г. признавал, что «неожиданным является то, что депрессия, простая категория, до сих пор не обрела общепринятые дефиниции, критерии и т.п.». По мнению проф. В. Н. Краснова в современных международных классификациях типологическая дифференциация депрессий проводится недостаточно по сравнению с классическим выделением эндогенных, психогенных, симптоматических депрессий, в связи с чем получает распространение упрощенное представление о депрессии. Приводя данные о частоте депрессий, докладчик обращает внимание на расхождения в цифровых показателях в разных странах, а также на то, что от 10 до 20% пациентов с депрессией впервые обращаются за помощью к врачу общей практики, от 15 до 70% получают лечение в стационаре, в целом выявляется только 25% случаев депрессий, а лечится еще меньше. Рассматривая структуру аффективных расстройств, докладчик выделяет эмоциональные нарушения, соматовегетативные расстройства, двигательные нарушения, конативные (от лат. *conar* — мотивация, витальные влечения), сенсорные (тон восприятия) и когнитивные (регуляторно-исполнительные, содержательные, системные, включая ориентировку в ситуации и критическое отношение) расстройства. Описанная еще Протопоповым симпатикотония, а в наше время гиперкортизолемию наблюдается и при мании, и при депрессии. При обсуждении психобиологической модели депрессии указывается на общие, перекрывающиеся проявления тревоги и депрессии. Определяя влияние англо-американских социально-психологических гедонистических установок в приоритетности ангедонии в симптоматике депрессии, докладчик обращает внимание на то, что в современных систематиках даже не упоминается болезненная анестезия. В клинической динамике депрессии выделяются стадии развития, стабилизации и обратного развития, что признается очень важным при подборе терапии, так как на разных стадиях ответ на терапию различен. Рассматривается особая уязвимость продрома, так же как перехода в манию, в отношении риска сердечно-сосудистой патологии. Признается, что в нашей стране нет формы оказания специализированной помощи при депрессии в первичном звене здравоохранения.

В докладе академика РАМН **А. Б. Смилевича** «Проблема систематики и динамики расстройств личности» обсуждалось историческое значение работ П. Б. Ганнушкина в связи со столетием их публикаций и выхода в свет его известной монографии. По мнению докладчика, клиническая модель психопатий П. Б. Ганнушкина сопоставима по значимости с нозологической парадигмой Крепелина. Используя понятия Крепмера «реакции» и Ясперса «фазы», Ганнушкин отмечал стойкость врожденных свойств и возрастные кризисы, а также изменения в старости с акцентуацией, «выпячиванием» конституциональных черт личности. Касательно динамики личностной структуры в течение жизни докладчик привлекает внимание к «депсихопатизации» Кербикова и возможности ремиссий (Perriós) и отмечает, что траектория личностной динамики свойственна «настоящим болезням». При разных типах расстройств личности П. Б. Ганнушкин выделял эволюцию в течение жизни, утрату типологической характеристики, неизменность или усугубление проявлений. Формы динамики расстройств личности предполагают развитие нозогенных реакций, реакций на эндогенные вредности, соучастие в формировании аффективных расстройств, влияние на течение соматических заболеваний. Предлагаемые докладчиком модели динамики расстройств личности включают традиционную, гибридную и двухпроцессную модели. В аспекте расстройства личности рассматривается динамика психогенных депрессий. Носители сверхценных идей (ключевых переживаний) отвечают на психогенный триггер в зависимости от характера кататимного комплекса — с аффективным диссонансом или аффективным резонансом, что определяет дальнейшую динамику в рекуррентную депрессию или эндорективную депрессию. При переходе кататимного аффекта в голотимный развивается эндогенное заболевание. При расстройствах личности аффективного круга развивается аффективное заболевание, при гетерогенном расстройстве личности формируется модель уязвимости с патопластическим влиянием на клиническую картину депрессии. Процессуальная динамика предполагает амплификацию и превращение в дефект. Влияние расстройств личности на развитие соматических, в первую очередь сердечно-сосудистых заболеваний, определяет сегментарную деперсонализацию (при нарушении образа тела), антиипохондрическую акцентуацию (что ведет к злокачественному течению сердечно-сосудистых заболеваний) и соматотонию с более благоприятным течением. Психосоматические соотношения с онкозаболеваниями включают синдром откладывания и при сегментарной деперсонализации и при паранойяльной акцентуации.

Сообщение главного психиатра МЗ РФ профессора **З. И. Кекелидзе** «Антропогенные психические расстройства» касалось анализа накопленных случаев необычного состояния с так называемой биографической амнезией. Приводятся важные характеристики этих состояний (минимальность жалоб, обеднение запаса слов, общее сходство пораженных лиц и др.), в основе которых лежит нарушение безусловных рефлексов, инстинк-

та самосохранения, представления о половом акте, т.е. нарушения инстинкта продолжения рода. Отмечается, что эти состояния имеют больше сходства с психоорганическим синдромом, возможно, под воздействием сверхдоз психоактивных веществ или их комбинации с психологическим стрессом.

В докладе директора НИИ наркологии профессора **Е. А. Кошкиной** рассматривались проблемы совершенствования организации наркологической помощи и стандартов лечения, вопросы освидетельствования на опьянение, проблемы альтернативного и принудительного лечения, муниципальной и сельской наркологии, подготовки врачей первичного звена здравоохранения к ранней диагностике наркологической патологии, которой охвачено 2,5% населения. Заболеваемость остается стабильной, некоторое снижение отмечено у подросткового контингента, но среди них очень велика доля употребления с вредными последствиями и высоки показатели смертности, между тем частота ремиссий у подростков достигает 10–12%, в то время как в общем населении — 2%. Частота ВИЧ составляет 14% среди наркоманов, имеются территориальные различия с особенно высокими показателями в Сибири, на Дальнем Востоке и Урале. Причины смерти больных в 2011 году: 49% — соматические заболевания; 24% — неизвестные причины; 3% — суициды. Тенденция к снижению показателей заболеваемости алкоголизмом более заметна у мужчин, у подростков значительно выше показатели алкоголизма с вредными последствиями. Выявленные территориальные различия в распространенности алкоголизма определяют лидерование регионов средней полосы России. Отмечена тенденция к снижению частоты алкогольных психозов. Потребление алкоголя на душу населения в России составляет 15,76 л, в США — 9,44 л. Среди стран Восточной Европы Россия не является абсолютным лидером, но находится в первых рядах. Докладчик обращает особое внимание на проблемы создания реабилитационных служб и подготовки кадров.

Академик РАМН, профессор **А. С. Тиганов** в своем докладе «Приступообразно-прогредиентная шизофрения: проблемы психопатологии и клиники» обосновал неслучайность выбора темы тем, что проблема продолжает оставаться не вполне ясной. Более ранние тенденции касались выделения непрерывного (в широком диапазоне) и рекуррентного течения. Приступообразно-прогредиентное течение было описано в советское время при А. В. Снежневском, но еще во французской психиатрии противопоставлялись непрерывно текущие хронические психозы (мономании) и вспышки (*bouffees delirants*). Ассоциированные типы сочетают течение данных двух видов. Сплошное обследование показывает, что этих форм значительно больше, чем классических крепелиновских. Подчеркнуто, что эта группа гетерогенная, в ней можно выделить два подвида: сочетание непрерывного и приступного характера процесса и исключительно приступообразное течение, при котором прогредиентность более выражена, чем при рекуррентной шизофрении. Три варианта приступообразно-прогредиентного течения включают: а) сочетание не-

врозоподобного течения с аффективными приступами; б) сочетание парнойяльного бреда и острых бредовых или галлюцинаторных приступов; в) сочетание психопатоподобных расстройств и дефицитарных нарушений с приступами гебефрени или люцидной кататонии. Но и эта систематика, по признанию докладчика, демонстрирует сложность приближения к реальности. Требуют изучения расстройства, отражающие непрерывный характер, а также циклотимоподобные расстройства, их сочетания или смена одних другими. Психопатологическая характеристика приступов обнаруживает сходство или идентичность как фаз, так и «шубов»; диссоциативность расстройств в структуре приступов (относительно упорядоченное поведение или дискордантность аффекта и бреда); отсутствие критического отношения при минимальной выраженности изменений личности; развитие так называемых «негативных» приступов с резко выраженным, но обратимым шизофреническим слабоумием (описанных во французской литературе под названием «острой курабельной деменции»), до сих пор представляющих «загадку». В докладе обсуждаются еще два вида приступов: 1) психопатоподобный с дезадаптацией, длительным течением и резистентностью к терапии, но обратимый с течением времени («гебоидные» приступы по Г. П. Пантелеевой); 2) внутриутробные приступы по А. Н. Бернштейну (1912). Ядром приступообразно-прогредиентной шизофрении являются случаи с очень большой атипией и непредсказуемым дальнейшим развитием. В течении фебрильных приступов шизофрении выделяется этап кататонического, аментивноподобного и гиперкинетического возбуждения. В отличие от рекуррентной шизофрении в развитии приступов нет четкой зависимости соматических симптомов от кататонических. В заключение докладчик подчеркнул, что тема приступообразно-прогредиентной шизофрении остается незакрытой, требуются другие инструменты для понимания и оценки психопатологических симптомов и течения болезни.

Интересное сообщение на тему «Синдром Кандинского–Клерамбо (история вопроса)» сделал профессор **П. В. Морозов**. Докладчик отметил отсутствие единодушия в мировой психиатрии в отношении этого синдрома и привел детальный исторический анализ описания основных его проявлений разными психиатрами, подчеркнув, что Кандинский впервые описал речедвигательный галлюциноз и лишь позже это сделал Seglas. В описаниях психических автоматизмов Клерамбо выделил синдром малого автоматизма и разматывание воспоминаний в виде идеовербальных феноменов, к которым отнесены аффективный автоматизм (ложная радость, печаль, гнев), иногда «манихеизм как борьба двух сознаний» («тройной автоматизм»). Клерамбо признавал формирование «новой личности», «расщепление Я». Псевдогаллюцинации Кандинского, по утверждению докладчика, очень близки к автоматизмам Клерамбо. Если у Кандинского расстройства описаны в статике, то Клерамбо, обследуя больных в динамике, делал акцент на формировании концепции динамики автоматизма. (Клерамбо был прямым потомком Декарта, после не-

удачной операции удаления катаракты застрелился, сфотографировав свое самоубийство.)

Современные статистические классификации не дают возможности разместить в них синдром Кандинского–Клерамбо. Современные морфометрические методы прижизненной нейровизуализации мозга позволяют выявить значимые области дефицита у галлюцинирующих больных и даже дифференцировать истинные галлюцинации от псевдогаллюцинаций.

Исключительно актуальную проблему осветил профессор **Б. С. Положий** в своем докладе «Суицидальная ситуация в России и пути ее улучшения». Отметив, что частота суицидов служит достоверным индикатором здоровья и социального благополучия общества и качества жизни населения, докладчик сообщает, что завершённые суициды за 20 лет составляют и в мире и в одной России 1 млн, а ежегодно их совершается более 30 тыс. Российский показатель, таким образом, в полтора раза превышает среднемировой и почти достигает критического уровня, определяемого ВОЗ. Соотношение женщин/мужчин в России 1:5,5, в мире — 1:4. Пики частоты суицидов отмечены в 1995 и 2000 гг., между ними — «плато», далее наблюдается снижение общей частоты, но у мужчин отмечаются пики частоты. У женщин частота завершённых суицидов более стабильная. Показатели частоты суицидов выше среди лиц трудоспособного возраста, средний возраст совершения суицида для мужчин 43 года, для женщин — 52 года. В России этот показатель выше среди сельского населения, чем городского (как 20 лет назад в Китае). Ежегодно от суицида погибают 200 подростков в возрасте 10–14 лет и 1500 в возрасте 15–19 лет. Каждый 12-й подросток ежегодно совершает покушение на самоубийство. По этому показателю Россия на четвертом месте в мире. На фоне снижения частоты суицидов в общей популяции подростковый показатель остается на одном уровне. Отмечен большой разброс частоты суицидов по регионам — в Сибири в 17 раз выше, чем на Северном Кавказе. Термин «суицидальное поведение» обрел новое понимание, когда получил значение процесса, в основе которого лежит предрасположение. На этом базируются современные программы помощи и профилактики. Выделяют детерминанты суицидального поведения: I ранга (предрасполагающие) — биологические (на молекулярном уровне, «суицидальный мозг»), личностно-психологические и медицинские (клинические); II ранга (потенцирующие) — этнокультуральные, макросоциальные, микросоциальные. 90% совершивших суицид обнаруживают те или иные психические нарушения, но диагноз устанавливается только после совершения суицида, при этом лишь 30% суицидентов состоят на учете в ПНД, 19% — на консультативном учете. Максимальная частота суицидов — в Сибири, в этнических группах, принадлежащих к буддизму, минимальная — в Чечне, у исповедующих ислам. В различиях сказываются культуральные архетипы, например в Коми суициды среди коренного населения в два-три раза чаще, чем среди славянских групп. К детерминантам III ранга (реализующим) относят стресс. Из этих представлений исходят

профилактические меры при первичных и повторных суицидах. Принимаются во внимание адаптационные критерии ВОЗ (универсальные, селективные в группах риска, антикризисные). Современные стандарты помощи включают психофармакотерапию и психотерапию. Под индикативной профилактикой понимают предупреждение рецидивов суицидального поведения. Специализированная суицидальная служба в некоторых регионах отсутствует вообще или существует в негосударственных структурах. Три звена составляют службу: телефон доверия, амбулаторное отделение (в том числе для постсуицидальных состояний) и стационар. Признается наличие расхождений в отчетах разных ведомств, что диктует необходимость нового учета суицидов, включая незавершенные. Важнейшим разделом работы службы является просветительская деятельность, повышение знаний врачей общемедицинской сети по всем проблемам суицидологии.

Обновленные взгляды на биполярное расстройство представлены в сообщении профессора **А. С. Аведисовой** «Настоящее и будущее в диагностике биполярных аффективных расстройств». По мнению докладчика, в последние два-три десятилетия с пониманием биполярного расстройства происходит то же, что в прошлом веке с шизофренией. Поскольку гипомания рассматривается как основной критерий в диагностике биполярного расстройства, в новых дефинициях гипомании используются предложенные Akiskal поведенческая активация

и длительность (≥ 1 день), а у детей — четыре часа в пределах суток за четыре дня. Проявления социальной дисфункции факультативны. Такой подход приводит к возрастанию диагностики биполярного расстройства в четыре раза, изменяет соотношение монополярного и биполярного расстройства в течение жизни. Происходит расширение диагностических границ в области, которые ранее не рассматривались как патологические или не связанные с биполярным расстройством. Предполагается существование континуума биполярного и монополярного аффективного расстройства. По Akiskal, имеют место проявления жесткого (*strong*) и мягкого (*soft*) спектров, т.е. происходит расширительная трактовка признаков как психических расстройств. Angst рассматривает спектр пропорциональности от депрессии к мании и по степени тяжести до психоза. В современном понимании крепелиновская цикличность представляет собой дименсиональный подход, а более важная для Leonhard полярность аффективной патологии отражает категориальный подход.

Вопросы терапии различных проявлений психической патологии рассмотрены в докладах участников конференции и на сателлитном симпозиуме компании «Эгис», посвященном терапии тревожно-депрессивных расстройств.

Таким образом, на юбилейной конференции были представлены достижения в разных областях клинической и научной психиатрии.

О международных конгрессах в 2013–2014 гг.

Корнев А. Н.



71

1. 1st International Congress of Early Career Psychiatrists «Towards Professionalism in Psychiatry»
9.01.2013–11.03.2013 Egypt/Cairo
Organizers: Psychiatric Association (Early Career Psychiatrists Section)
Website: www.eecpsych.com
2. 6th International meeting of WPA (Section on Stigma and Mental Illness With the theme)
12.02.2013–14.02.2013 Japan/Tokyo
Website: <http://www.congre.co.jp/anti-stigma2013/index.html>
3. World Congress on Women's Mental Health
04.03.2013–07.03.2013 Peru/Lima
Website: www.iawmh.org
4. International Congress on «Crises and Disasters: Psychosocial Consequences»
06.03.2013–09.03.2013 Greece/Athens
Website: www.psychcongress2013.gr
5. 1th Workshop on Costs and Assessment in Psychiatry — Mental Health Policy, Economics and Health Care Reforms
22.03.2013–24.03.2013 Italy/Venice
Website: www.icmpe.org
6. 21st European Congress of Psychiatry
1.04.2013–9.03.2013 Nice/France
Organizer: EPA
Website: <http://www2.kenes.com/epa/pages/home.aspx>
7. 15th International Neuroscience Winter Conference
9.04.2013–13.04.2013 Sölden/Austria
Website: <http://www.Winterneuroscience.org/2013>
8. CINP are pleased to announce that in 2013 the next Thematic Meeting will take place in Israel, Jerusalem from 21–23 April
Website: <http://cinp2013.com/>
9. 3rd International Congress on Neurobiology, Psychopharmacology and Treatment Guidance
29.05.2013–02.06.2013 Thessaloniki/Greece
Website: www.psychiatry.gr
10. European Neurological Society
8.06.2013–11.06.2013 Barcelona/Spain
11. 11th World Congress of Biological Psychiatry.
23.06.2013–27.06.2013 Kyoto/Japan
Organiser:
1. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP)
2. Japanese Society of Biological Psychiatry (JSBP) (www.icckyo.or.jp)
Website: <http://www.wfsbp-congress.org/congress/welcome-address.html>
12. 1st World Congress of Social Psychiatry «The biopsychosocial model: the future of psychiatry»
29.06.2013–03.07.2013 Portugal/Lisbon
Organizer: World Association for Social Psychiatry
Website: www.wasp2013.com
13. TWPA Thematic Conference «Mental Health and Mental Illness: Focusing on Eurasia»
29.08.2013–31.08.2013 Yerevan/Armenia
Organizer: Armenian Psychiatric Association
Email: apsecretariat@apnet.am/soghoyan@apnet.am
14. The International Society on the Study of Personality Disorders (ISSPD), XIII International Congress on Disorders of Personality — «Bridging Personality and Psychopathology: The Person Behind the Illness»
16.09.2013–19.09.2013 Denmark/Copenhagen
Organizer: Institute of Personality Theory and Psychopathology (IPTP)
Website: www.isspd2013.com
15. European Conference on Schizophrenia Research (ECSR) «Together for better treatment and care»
26.09.2013–28.09.2013 Germany/Berlin
Website: www.schizophrenianet.eu
16. Alzheimer European Conference October 3.10.2013–5.10.2013 Valetta, Malta
17. 26th ECNP Congress
5.10.2013–9.10.2013 Barcelona/Spain
Organizer: European College of Neuropsychopharmacology (ECNP)
Website: <http://www.ecnp.eu/>

18. Future Psychiatry: Challenges and Opportunities
27.10.2013–30.10.2013
Austria/Vienna
Organizer: Austrian Association for Psychiatry and Psychotherapy
Website: www.wpaic2013.org
19. Congress of World Association for Dynamic Psychiatry — Multidisciplinary Approach to and Treatment of Mental Disorders: Myth or Reality?
14.05.2014–17.05.2014
Russia/St. Petersburg
Organizer: World Association for Dynamic Psychiatry
Website: www.wadp-congress.de
20. European Federation of Neurological Societies (EFNS)
31.05.2014–3.06.2014 Istanbul/Turkey
21. The 29th CINP World Congress
22.06.2014–26.06.2014
Vancouver/Canada
22. Federation of European Neuroscience Societies (EFNS)
5.07.2014–9.07.2014 Milan/Italy
23. The Neurodiagnostic Society
20.08.2014–23.08.2014 Ashville/USA
24. International Congress of Neuropathology
14.09.2014–18.09.2014 Rio de Janeiro/Brasil
25. WPA 16th World Congress of Psychiatry — Focusing on Quality, Access and Humane Care
14.09.2014–18.09.2014 Spain/Madrid
Organizer: Spanish Society of Psychiatry (SEP)
Website: www.wpamadrid2014.com
26. The ECNP Congress
18.10.2014–22.10.2014 Berlin/Germany
Website: <http://www.ecnp.eu>
- Website: http://www.cinp2014.com/fileadmin/assets/2014/pdf/CINP_2nd_Announcement_2014.pdf

По страницам зарубежных журналов



McGorry P., van Os J. Redeeming diagnosis in psychiatry: timing versus specificity // *Lancet*. — 26 January 2013. — Vol. 381, Issue 9863. — P. 343–345

Возвращение диагноза в психиатрию: временной фактор против специфичности

В общей медицине диагноз является важным шагом при выборе адекватной терапии, прогнозе течения заболевания в будущем, образовании пациентов и семей, помощи пациентам в осознании того, что они не одиноки. В психиатрии, напротив, диагностические установки часто носят противоречивый характер и значение диагноза постоянно подвергается сомнению. В преддверии пересмотра раздела психиатрии МКБ это глубинное противоречие, имеющее истоками картезианское напряжение между перспективами «безумия» и «слабоумия», вновь выступает на передний план. Как это может повлиять на исходы, результаты? Что собой представляет диагноз в настоящее время? Существенно, что диагноз — это полезная классификация. Целью ее — охарактеризовать клинический фенотип в сжатой или краткой форме, что помогает отграничить людей, которые больны и нуждаются в медицинской помощи, от тех, кто не болен, и для того чтобы улучшить эффективность лечения и предсказать результат. Польза в медицине является ультимативным тестом, и это утилитарное определение необходимо и достаточно для утверждения диагностической стратегии в клинической практике. Ценность диагноза может быть дополнена лежащей в основе имеющегося расстройства патофизиологией. Пока еще множество психиатрических диагнозов имеют мало пользы, что отчасти объясняет слабую и противоречивую поддержку со стороны многих клиницистов и в целом в мире. Диагностические системы, видимо, не должны оптимально помогать в поиске нозоспецифических патогенетических механизмов, биологических и когнитивных маркеров, и таким образом многие исследователи ищут другие эвристические рабочие рамки. Критики идентифицируют другие результаты, включая плохую согласованность, несмотря на разработку операциональных критериев, потенциально травматические эффекты стигматизирующих диагнозов, неизбежно бюрократическую природу череды международных классификаций, применение до сегодняшнего дня выверенных временем диагностических критериев про-

шлого, быстрый рост слабовалидизированных новых категорий (от 182 заболеваний во втором издании DSM до 265 в третьем и до 297 в четвертом) и недостаточную пользу для распределения ресурсов здравоохранения. Другая проблема — это недостаток ясно и четко определяемых ранних клинических стадий развивающегося психического заболевания (как это сделано при других соматических заболеваниях), что создает препятствие для превентивной психиатрии и возможностей ранней диагностики.

Следствием слабого доверия к раннему диагнозу, помимо стигмы и недостаточного инвестирования в здравоохранение для проведения раннего использования оценочных шкал, является поздняя диагностика и неадекватное качество помощи. Это приводит к ухудшению исходов заболевания по всему миру, еще более способствует стигматизации и терапевтическому нигилизму (в том числе когда результаты оцениваются как худшие, чем они могли бы быть), и клиницисты полны исключительного пессимизма в отношении прогнозирования будущего своих пациентов. Все увеличивающиеся в объеме, хотя и отрывочные изменения, ожидаемые от будущих новых версий DSM и МКБ, привлекают общественное мнение, включая политиков и идеологов. Трансформация необходима, но возможна ли? Охрана психического здоровья должна с чего-то начинаться. Eaton и соавт. описали, как симптомы возникают из усиления субъективных переживаний или видов поведения, которые отмечаются время от времени или при испытании новых переживаний либо вариантов поведения, или, что наиболее часто, при сочетании того и другого. Человеческие переживания включают периодические и иногда интенсивные и подвижные изменения аффекта, выступающие в ответ на социально-средовые воздействия. Когда эти изменения становятся более явными, они могут рассматриваться как так называемые субклинические микрофенотипы, которые отчасти взаимодействуют или становятся противодействующими и могут созреть либо стабилизироваться в направлении «чистых» или «гибридных» макрофенотипов. Этот процесс неоспоримо изменчивый и дименсиональный, а некото-

рые дименсии психопатологии могут быть с готовностью идентифицированы, как, например, аберрантные проявления аффективной дисрегуляции. Категории могут быть небесспорно уложены в эти дименсии, но понятие синдрома, в котором симптомы не только определенным образом предсказуемо связаны между собой, но со временем могут также влиять друг на друга, — это важный конструкт, который сохранится. Некоторые дименсии психопатологии выступают последовательно или конкурентно путем активного и динамичного взаимодействия, убывая и расцветая; эти паттерны лучше всего видны в переходный период от юности к взрослению (когда частота психического нездоровья достигает пика). Стойкость проявлений и тяжесть — ключевые дименсии, определяющие потребность в оказании помощи независимо от специфичности проявлений.

Первоначальный или предварительный диагноз представляет категорическое решение о том, что есть необходимость в помощи на основании тяжести и стойкости дистресса или отчетливого ухудшения (слабоумия) или того и другого, хотя такие решения также включают признание необходимости в помощи и ее поиск пациентом или кем-то из его окружения. Этот подход, по сути, минималистский, он не раздвигает границы специфического диагноза. Точное определение границ между нормой и психическим расстройством с потребностью в лечении представляет трудности. Но насколько критическим или осуществимым является создание такого точного определения? Существует ли серая область между мягким и гибким вступлением (и выходом) и личным выбором того, насколько приемлемы ключевые моменты новой культуры первичной помощи? Дебаты по поводу того, что синдром аттенуированного, ослабленного психоза — это констелляция психотических симптомов низкой степени у лиц, ищущих помощи и переживающих дистресс, и исследования, предполагающие наличие симптомов-предшественников первого психотического эпизода, должны быть включены в пятый пересмотр DSM. Также показано, что хотя подпороговая стадия психоза имеет генинное начало, ключевое ее значение эвристическое — на это нацелены важнейшие результаты. Классические паттерны психопатологии, которые представлены при больших психических заболеваниях, таких, как шизофрения, большая депрессия, пограничное расстройство личности, нервная анорексия, биполярное расстройство, являются идеями поздней стадии, производными конца XIX и начала XX столетия. Достижения психиатрической эпидемиологии показали обширные субдиагностические и неспецифические выражения психического нездоровья в общей популяции; некоторые из этих данных транзиторны или интермиттируют, некоторые устойчивы, но кумулятивный эффект на здоровье населения существенен. Ключевой вопрос состоит в том, как эти данные будут связаны в диагностической классификации. Все большие психические заболевания имеют ранние стадии, или продромы, во время которых переживается дистресс и некоторая несостоятельность, что требует помощи, но традиционная диагностическая ясность еще не достигается. Врачи учреждений первич-

ной помощи знают эти продромы слишком хорошо, однако диагностический поиск в МКБ или DSM оказывается малополезным. Некоторые доказательства позволяют предполагать, что стойкость психотических симптомов в сочетании с дистрессом в общей популяции начинает достигать уровня показателя риска, который обозначает в обогащенных клинических примерах синдром аттенуированного психоза в специализированных клиниках. Еще введение более раннего клинического фенотипа (в том числе аттенуированного психотического синдрома) с единственным диагностическим признаком в сборной группе («силосной яме») в большинстве неизменной DSM-IV (непротивостоящей степени специфичности) без соотнесения с другими диагностическими движениями создает асимметрию, которая может затмить более объемные результаты и подвергнуться более широким реформам. Существует естественное напряжение между перелечиванием (и подавлением возможности сопротивления и копинга) и недолечением, которое поддерживается в психиатрии из-за недостатка знаний, стигмы и ограниченного доступа к лечению. Более широко эта связь является ложной дихотомией, которая наряду со стигмой может быть преодолена путем нормализации подходов к раннему вмешательству, включая так называемый мягкий подход к оценке и помощи. Теория кризиса оказывается ключевым каркасом, который демонстрирует это и позволяет рассматривать нормальные реакции на тяжелые нежелательные события жизни как предназначенные для получения безопасной и пропорциональной терапевтической помощи — например, после несчастья или горя люди нуждаются в эмоциональной и практической поддержке и, возможно, коротком курсе терапии (шесть сессий), даже когда дистресс или несостоятельность понятны и в основном ограничены. Освобождение от дистресса, ранняя или поддерживающая помощь для подгрупп, которые не достигают быстрого выздоровления, полностью объяснимы. Таким же образом ранние формы терапевтического вмешательства в области психиатрической помощи могут в основном иметь отчетливое соприкосновение с поддержкой и информацией. Модель клинических стадий, взятая из внутренней медицины, утверждает, что вмешательство пропорционально и потребности, и риску расширения клинического фенотипа, и соответствующим последствиям. Она признает, что устойчивые и множественные микрофенотипы расстройств могут удостоверить потребность в лечении на основании своих непосредственных проявлений и риска прогрессирования в сторону более свойственных болезни макрофенотипов. Однако модель также позволяет признать необходимость ослепления дименсиональных и категориальных моделей. Стадийность выдвигается за пределы диагностических границ, чтобы включить полный набор расстройств, хотя и высококонгруентных с понятиями расширенного фенотипа для индивидуальных расстройств (которые включают континуум со здоровым населением). Это имеет особый диагностический акцент, пока индивид находится в периоде развития клинического фенотипа. Цель оценки стадии — улучшить диагностическую пользу в связи с выбором ле-

чения и оценки. Более долговременная эвристическая цель установления стадий позволит помочь связать биологические и когнитивные маркеры и клинические фенотипы без сверхсвязи с традиционным диагнозом, хотя эта цель может и не подходить ко всем психическим нарушениям. Когда имеет смысл выходить за рамки общепринятых диагнозов психических нарушений? Это решение связано со специфичностью и безопасностью видов психосоциального и биологического лечения, во многом неясного. Успешное или более простое, более генерическое раннее вмешательство также играет роль. Вероятно будет позволено не больше специфичности в диагностических терминах или ярлыках, чем это необходимо для осуществления выбора лечения. Что-то из этой специфичности может выступать более отчетливо, более стабильно или устойчиво, в некоторых синдромах или макрофенотипах, таких, как психозы, мания, депрессия, тревога, зависимость, пограничный синдром, либо по отдельности, либо, что более типично, в их сочетании. Диагноз, который работает на пациента, семью, клинициста и исследователя, определенно возможен, но нуждается в некоем упрощении (хотя и мультивариантном). Однако пересмотры диагностических руководств в интересах традиционной третичной помощи не предус-

матривают разработки новых диагнозов. Клинические стадии, новая инициатива, которая связывает перспективы третичной помощи с современным и более инклюзивным популяционным подходом и опытом первичной помощи, может быть наилучшим вызовом модернизации психиатрического диагноза. Наиболее важной потенциальной пользой являются улучшение полезности и более свободные способы валидации диагностических оценок. Клиническая стадийность уменьшит степень разрастания поколения диагностических категорий, позволяя дать время прогрессированию заболевания до «якоря» диагностического процесса и упрочению связей с решением о лечении, чувствительных к рассмотрению пользы и риска и выбора пациента. Формальное признание того, что общепринято, а именно, того, что относительная специфичность служит маркером гораздо более поздней стадии прогрессирования, тяжести, худшего исхода болезни, а не более ранней, неспецифической или полипотентной стадии, в то время как многое было достигнуто благодаря знанию потребности в пропорциональной и адекватной помощи именно на более ранней, неспецифической стадии болезни, последует за выделением ранних стадий.

Библиография 22 названия.

Joining forces to fight neurodegenerative diseases // The Lancet Neurology. — February 2013. — Vol. 12, Issue 2. — P. 119–120

Объединение усилий в борьбе с нейродегенеративными заболеваниями

Конец 2012 года принес обнадеживающие новости в исследованиях нейродегенеративных заболеваний. В декабре объединенная программа Евросоюза «Нейродегенеративные заболевания» привела к двум вызовам в предложениях исследований, оба с дедлайном в марте 2013 года. Два новых вызова — это генетический, эпигенетический и средовой риск и протективные факторы и оценка стратегий здравоохранения и социальной помощи, проливающие свет на прогресс этой программы по всему спектру исследований в области нейродегенеративных заболеваний. Этот широкий подход и международное сотрудничество, ядерный момент этого проекта, существенно уменьшит растущее бремя этих заболеваний. Потребность в новых стратегиях борьбы с нейродегенеративными заболеваниями очевидна, исходя из результатов исследования Глобального бремени болезней-2010, которые были опубликованы в 2012 году. Исследование получило данные о смертности, инвалидности и ожидаемой продолжительности жизни, оно определяет, как многого стоит опасаться, поскольку получены данные о растущем с тревожной скоростью бремени нейродегенеративных заболеваний. С 1990 по 2010 год число смертей, вызванных болезнью Паркинсона (БП), более чем удвоилось, а число смертей из-за БА и других деменций более чем утроилось. Количество лет, прожитых на инвалидности вследствие каждого из этих двух заболеваний, увеличилось более чем на

70% за тот же период. Это растущее бремя относится к проблемам, с которыми Евросоюз намерен бороться с помощью объединенных программ. Эта инициатива нацелена на облегчение сотрудничества между исследователями в странах — членах ЕС, формируя задачи, которые отдельные страны не в состоянии выполнить, а нейродегенеративные заболевания были выбраны из-за их проблемной безысходности. Этот проект нацелен на руководство исследованиями в области нейродегенеративных заболеваний в ближайшие 10 лет, и первая фаза выполнения — 2012–2014 годы. В дополнение к призывам вносить предложения инициативы этого проекта включают идентификацию других научных проблем, формирование связей с фарминдустрией и другими потенциальными партнерами, такими, как Еврокомиссия, и упорядочивание национальных планов стран-участниц по нейродегенеративным заболеваниям. 27 стран в настоящее время подписались под проектом, это не только государства ЕС, но и страны, ассоциированные с ЕС, и другие страны, признающие, что нейродегенеративные заболевания являются глобальным вызовом. В поле зрения проекта не только БП, БА и ассоциированные с ними расстройства, но и прионовая болезнь, болезнь двигательного нейрона, хорея Гентингтона, спиноцеребеллярная атаксия, спинальная мышечная атрофия; в проекте приветствуются предложения исследований по одному или более из этих заболеваний.

Четыре проекта получили всего 16 миллионов евро после пилотного исследования биомаркеров в 2011 году,

по новым запросам предлагается 19 миллионов евро на изучение факторов риска и 10 миллионов евро — на оценку здравоохранения и социальной помощи. Дальнейшие взносы ожидаются ежегодно, более 100 миллионов евро будет задействовано в настоящей фазе проекта. Деньги поступают из национальных фондов стран-участниц, которые они смогут сосредоточить на наиболее важных проблемах своего населения. Каждый исследовательский проект включает, по крайней мере, три страны-участницы, поощряя таким образом международное сотрудничество, потребность в котором возрастает для достижения прогресса в отношении сложных заболеваний; неучаствующие страны могут быть включены в консорциум, но так, чтобы они не составляли большинство. Результаты картирования в начале 2011 года обнаружили, что 17 из 20 стран, тогда участвовавших в проекте, инвестировали менее 15 миллионов евро в год на исследования нейродегенеративных заболеваний. Финансирование ЕС этого проекта проводится дополнительно, а не осуществляется вместо националь-

ного, что проверит картирование в 2014 году. Финансирование каждого успешного исследователя будет идти за счет национальных фондов и не может передаваться из других стран. Исследователи не могут быть отобраны, если их национальные агентства не вовлечены, предусматривается возврат общих средств, если национальные фонды не будут участвовать в финансировании. Обсуждение того, как этот проект может быть партнером Еврокомиссии, и следующая рамочная программа «Горизонт-2020» уже запущены. Ограниченные достижения в исследованиях нейродегенеративных заболеваний и механистические связи между заболеваниями означают, что приветствуется инициатива, которая преодолевает границы болезней и политические барьеры. Однако финансируемое исследование должно быть дополнением, а не осуществляться за счет других проектов. Авторы надеются, что проект будет успешным пилотным исследованием, примером для разработки других насущных проблем психиатрии, что приведет к уменьшению бремени нейродегенеративных заболеваний.

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

