

№ 01 (49) 2011

# ПСИХИАТРИЯ PSYCHIATRY

научно - практический журнал

КЛИНИКА  
И ТЕРАПИЯ  
ПСИХИЧЕСКИХ  
ЗАБОЛЕВАНИЙ

НАУЧНЫЕ  
ОБЗОРЫ

ПАМЯТНЫЕ  
ДАТЫ

НАШЕ  
НАСЛЕДИЕ



ISSN 1683-8319

07004>



9 771683 831007

№ 01 (49) 2011

# ПСИХИАТРИЯ

научно-практический журнал



*Александр Сергеевич*

## Редколлегия 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

Бухановский Александр Олимпиевич — доктор медицинских наук, профессор, Ростов-на-Дону;

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 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

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

Ениколопов Сергей Николаевич — кандидат психологических наук, Москва;

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

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

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

Концевой Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, заслуженный деятель науки РФ, 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;

Орловская Диана Дмитриевна — доктор медицинских наук, профессор, Москва;

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;

Цуцульковская Мэлла Яковлевна — доктор медицинских наук, профессор, Москва.

# СОДЕРЖАНИЕ



## Клиника и лечение психических заболеваний

<i>_Характеристики спектрального анализа ЭЭГ и клинично-нозологическая дифференциация шизоаффективного психоза_ Мельникова Т. С., Пантелеева Г. П., Бологов П. В., Митрофанов А. А.</i>	5
<i>_Типология гипертимного расстройства личности (аспекты прогноза)_ Волель Б. А., Пушкарёв Д. Ф., Нефедьева И. О.</i>	14
<i>_Эпидемиологические модели влияния социально-экономических факторов на показатели психического здоровья населения Российской Федерации в период 1992–2008 гг._ Митихина И. А., Митихин В. Г., Творогова Н. А., Ястребов В. С.</i>	22
<i>_Динамика нейрофизиологических показателей при терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии_ Изнак А. Ф., Изнак Е. В., Корнилов В. В., Концевой В. А.</i>	32
<i>_Наукометрический подход к оценке результатов научно-исследовательской деятельности_ Трущелёв С. А.</i>	38
<i>_Опыт клинического применения препарата Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения_ Гаврилова С. И., Федорова Я. Б., Гантман М. В., Калын Я. Б.</i>	45



## Научные обзоры

<i>_Врожденный иммунитет и болезнь Альцгеймера_ Ключник Т. П., Андросова Л. В., Дупин А. М.</i>	52
<i>_Посттравматическое стрессовое расстройство у экс-комбатантов: от функционального к органическому_ Сукиасян С. Г., Тадевосян М. Я.</i>	59



## Памятные даты

<i>_История психиатрической помощи населению Костромской области</i>	70
--	----



## Информация

<i>_Информационное сообщение о заседании президиума правления Российского общества психиатров. 04.02.2011</i>	76
---	----



## По страницам зарубежных журналов

<i>_По страницам зарубежных журналов</i>	77
--	----

# contents



## The Clinical Picture And Treatment Of Mental Disorders

<i>_Characteristics of EEG spectral analysis and clinical and nosological differentiation of schizoaffective psychosis_</i> Melnikova T. S., Panteleeva G. P., Bologov P. V., Mitrofanov A. A.	5
<i>_The typology of hyperthymic personality disorder (aspects of prognosis)_</i> Volel' B. A., Pushkaryov D. F., Nefed'yeva I. O.	14
<i>_The influence of socio-economic factors on mental health parameters of the population in the Russian Federation during 1992–2008. Epidemiological models_</i> Mitikhina I. A., Mitikhin V. G., Tvorogova N. A., Yastrebov V. S.	22
<i>_Dynamics of neurophysiologic indici in therapy of prolonged psychogenously provoked depression_</i> Iznak A. F., Iznak E. V., Kornilov V. V., Kontzevoy V. A.	32
<i>_Scientometric approach to evaluating the results of research_</i> Trushchelev SA	38
<i>_Experience of clinical use of the drug Tserakson (Tsitikolin) in the treatment of mild cognitive impairment syndrome_</i> Gavrilova S.I., Fedorova Ya.B., Gantman M.V., Kalyn Ya.B.	45



## Scientific Reviews

<i>_Innate immunity and Alzheimer's disease_</i> Kliushnik T. P., Androsova L. V., Dupin A. M.	52
<i>_Posttraumatic stress disorder in ex-combatants: functional-organic transition_</i> Sukiasyan S. H., Tadevosyan M. J.	59



## Memorable dates

<i>_History of psychiatric care to the population of the Kostroma region</i>	70
--	----



## Information

<i>_Informational message about the meeting of the Presidium of the Board of the Russian Society of Psychiatrists 04.02.2011</i>	76
--	----



## Foreign Press Digest

<i>_Foreign Press Digest</i>	77
------------------------------	----

Журнал основан в 2003 г.  
Выходит 6 раз в год.  
Все статьи рецензируются.  
Электронная версия:  
[www.psychiatry.ru/psychiatry/](http://www.psychiatry.ru/psychiatry/)

**Издатель**

О. Пелипас  
[pelipas@anakharsis.ru](mailto:pelipas@anakharsis.ru)

**Выпускающий редактор**

Н. Тищенко  
[editor\\_1@anakharsis.ru](mailto:editor_1@anakharsis.ru)

**Дизайнер**

Ю. Засорина

**Верстальщик**

И. Кайнова

**Корректор**

Л. Зелексон

**ООО «Анахарсис»**

лицензия ИД 32299 от 11.07.02  
оригинал-макет, дизайн,  
финансовое обеспечение,  
печать, распространение

**Адрес издательства:** 125130, Москва,  
Старопетровский проезд, 7а, стр. 25,  
подъезд 3, 3 этаж

**Телефон:** (495) 287 4175

**Факс:** (495) 287 4174

**Сайт:** [www.anakharsis.ru](http://www.anakharsis.ru)

**E-mail:** [anakharsis@anakharsis.ru](mailto:anakharsis@anakharsis.ru)

**Адрес редакции:**

115522, Москва, Каширское шоссе, 34

Подписано в печать 10.03.2011 г.  
Формат 70x108/16. Печать офсетная.  
Бумага офсетная. Тираж 2000 экз.

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

**ПОДПИСКА НА 2011 г.**

Подписной индекс  
**в каталоге агентства Роспечать**  
47231

Подписной индекс  
**в объединенном каталоге**  
**Пресса России**  
42374

Также можно  
**сделать заявку**  
**по e-mail:** [advdep@anakharsis.ru](mailto:advdep@anakharsis.ru)  
**по почте** в адрес издательства.

**Бланк подписки** через издательство  
вы можете найти на стр. 87 журнала.

УДК 616.985.8–092; 612.821.3

## Характеристики спектрального анализа ЭЭГ и клинико-нозологическая дифференциация шизоаффективного психоза

Мельникова Т. С., Пантелеева Г. П., Бологов П. В., Митрофанов А. А.  
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



5

Обследовано 72 больных (все женщины, средний возраст 37,4 года) в период манифестного приступа шизоаффективного психоза (ШАП), диагностированного в соответствии с критериями МКБ-10 (F25). Все больные были разбиты на 3 группы согласно клинико-нозологической дифференциации заболевания. Они включали выделяемый нами нозологически самостоятельный ШАП в его «ядерном» (1-я группа) и «краевом» (2-я группа) вариантах, а также шизоаффективные варианты приступообразно-прогредиентной шизофрении (3-я группа). Контрольная группа сформирована из 50 психически здоровых испытуемых. В качестве нейрофизиологических патогенетических маркеров нозологически различных ШАП исследовались показатели спектрального анализа ЭЭГ, а именно спектральная мощность ЭЭГ (СМ) и относительная спектральная мощность (ОСМ) с отведениями в разных зонах правого и левого полушарий головного мозга. Исследовали стандартные показатели ЭЭГ (дельта, тета, альфа, бета-1 и бета-2, гамма) отдельных частотных полос, а также усредненные показатели медленноволновых и быстроволновых частотных диапазонов. Анализ результатов проводился с помощью статистических и математических методов. Выявлена как однонаправленность отклонений показателей ЭЭГ от нормы во всех 3 группах больных, так и характерные особенности ЭЭГ-различий между ними. Наиболее значимые различия обнаружены между «ядерным» вариантом нозологически самостоятельного ШАП (1-я группа больных) и приступообразно-прогредиентной шизофренией с шизоаффективной картиной приступов (3-я группа больных). Обсуждается правомерность использования параметров спектрального анализа ЭЭГ при нозологической дифференциации ШАП.

**Ключевые слова:** шизоаффективный психоз; приступообразная шизофрения; ЭЭГ; спектральный анализ

72 female patients (mean age = 37.4 years) were examined during the first manifest episode of schizoaffective psychosis (SAP) diagnosed in accordance with ICD-10 (F25) criteria. The subjects were divided into 3 groups according to the clinical and nosological differentiation of the disease. They included nosologically independent SAP, singled out by us, in its «nuclear» (group 1) and «marginal» (group 2) variants, as well as schizoaffective variants of shift-like schizophrenia (group 3). The control group consisted of 50 healthy individuals. The indices of EEG spectral analysis, i. e. EEG spectral power (SP) and EEG relative spectral power (RSP) with scalp electrode leads in various right and left cerebral hemisphere zones were investigated as neurophysiological pathogenic markers of nosologically different SAP. The standard (delta, theta, alpha, beta-1, and beta-2, gamma) EEG indices of separate frequency bands were studied, as well as average indices of slow and fast wave frequency bands. The analysis of the results was performed by using statistical and mathematical methods. Unidirectional deviations of EEG indices from the norm were revealed in all 3 groups of patients, as well as characteristic specificities of EEG differences among them. The most significant differences were found between the «nuclear» variant of nosologically independent SAP (group 1) and shift-like schizophrenia with schizoaffective clinical picture of episodes (group 3). The validity of use of EEG spectral analysis parameters in nosological differentiation of SAP is discussed in this paper.

**Keywords:** schizoaffective psychosis; shift-like schizophrenia; EEG; spectral analysis

В настоящее время понятие шизоаффективного психоза (ШАП) окончательно не уточнено. Ведутся дискуссии относительно его нозологической оценки и характера клинических особенностей. Широкий спектр наблюдаемых клинических проявлений у больных ШАП — от аффективных до галлюцинаторных и бредовых — неоспоримо свидетельствует о его психопатологической гетерогенности и различной нозологической принадлежности. Формализованное определение шизоаффективного расстройства в МКБ-10 (F25) свидетельствует лишь об обязательном включении в его структуру аффективных циркулярных расстройств и свойственных диагностическим

критериям шизофрении психотических симптомов (симптомов первого ранга по К. Шнайдеру), но никак не проясняет клиническую и тем более нозологическую сущность этих заболеваний.

Проведенное нами изучение психозов шизоаффективной структуры показало неоднозначность их прогностической и диагностической оценки, что связано с различиями в степени прогредиентности заболевания, с особенностями неаффективных, свойственных шизофрении бредовых синдромов в его картине и механизмами бредообразования. Это позволило сформулировать и обосновать концепцию о правомерности выделения

нозологически самостоятельного ШАП как альтернативы шизоаффективным вариантам приступообразно-прогредиентной шизофрении, протекающим со сходными шизоаффективными картинами в приступах [4–6]. В соответствии с этими принципами нами было выделено 3 клинические группы заболеваний, проявляющихся психозами шизоаффективной структуры: 1) «ядерный» вариант шизоаффективного психоза, наиболее отвечающий всем диагностическим критериям его как нозологически самостоятельного непрогредиентного заболевания — он протекает с преобладанием в картине приступа острого чувственного бреда (по типу бреда восприятия), развивающегося в период (но не в структуре!) аффективных циркулярных расстройств; 2) «краевой» вариант ШАП — он протекает с наличием в шизоаффективном состоянии острого наглядно-образного бреда воображения или бреда восприятия с элементами интерпретации, усложняющегося до острого синдрома Кандинского — Клерамбо; 3) шизоаффективный вариант приступообразной шизофрении — с наличием параноидного психоза, острого синдрома Кандинского — Клерамбо, развившегося в структуре либо интеллектуального варианта бреда воображения, либо в картине наглядно-образного бреда с элементами интерпретации, либо, наконец, на основе острого интерпретативного бреда, когда в картине психоза наблюдаются лишь отдельные проявления острого чувственного бреда. Все эти группы шизоаффективных психозов по-разному квалифицируются нозологически и имеют разную степень прогредиентности. Они рассматриваются нами или как шизофренические реакции в период аффективных циркулярных расстройств («ядерный» и «краевой» варианты), или как шизоаффективные варианты приступообразной шизофрении с аффективно-бредовой структурой синдрома в приступах. Одним из путей обоснования клинко-психопатологической и нозологической гетерогенности ШАП как нозологически сборной группы различных заболеваний является изучение патогенетических механизмов их формирования с использованием клинко-биологических, нейрофизиологических, генетических показателей.

В работе предпринята попытка провести сравнительный анализ спектральных характеристик ЭЭГ у клинически различных групп больных с шизоаффективным расстройством.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Обследовано 72 больных (все женщины) в возрасте от 20 до 55 лет (средний возраст  $37,4 \pm 9,3$  года) во время поступления их в клинику НЦПЗ РАМН. Состояние всех больных диагностировалось как шизоаффективное расстройство по критериям МКБ-10 для этого состояния, то есть картина психоза сочетала в себе циркулярные аффективные расстройства (маниакальные, депрессивные) и психотические симптомы I ранга К. Шнайдера, предпочтительные для диагноза шизофрении.

Согласно проведенной нами ранее нозологической дифференциации шизоаффективного психоза, основанной на особенностях психопатологической структуры и динамики расстройств в приступе, а также на различиях механизмов бредообразования и характере прогредиентности заболевания, все больные в зависимости от клинического диагноза оценивались в трех диагностических группах. Первую группу ( $n = 24$ ) составили больные с «ядерным» вариантом ШАП; во вторую группу ( $n = 28$ ) вошли больные с «краевым» вариантом ШАП; третья группа ( $n = 20$ ) включала больных с шизоаффективным вариантом приступообразной шизофрении.

Все больные обследованы в период манифестных шизоаффективных состояний до начала активной антипсихотической терапии в стационаре. Контрольную группу, в которой определялась «норма» ЭЭГ, составили 50 психически здоровых испытуемых. ЭЭГ регистрировали по международной системе 10–20% [3] с отведениями от фронтальных (F3, F4), центральных (C3, C4), теменных (P3, P4), затылочных (O1, O2), передневисочных (F7, F8), средневисочных (T3, T4) и задневисочных (T5, T6) корковых зон (нечетные — области левого полушария, четные — правого).

Спектральный анализ и картирование параметров ЭЭГ осуществлялся по системе *Brainsys* (Россия); однофакторный дисперсионный анализ сравниваемых величин проводился по программе ANOVA. Определяли спектральную мощность (СМ) ЭЭГ и относительную спектральную мощность (ОСМ), составляющую процент данного диапазона ЭЭГ от суммарной мощности всех ритмов в данной корковой зоне. Эти индексы приведены к нормализованному типу через логарифмические показатели  $L_n$  (СМ) и  $L_n$  (ОСМ), коэффициенты асимметрии КА исследуемых показателей как  $L_n$  (СМ/ОСМ),

где  $D$  — индекс  $CM$  в правом полушарии, а  $S$  — тот же индекс в левом полушарии.

При ЭЭГ-обследовании больных исследовали стандартные диапазоны ЭЭГ (дельта-, тета-, альфа-, бета-1- и бета-2-, гамма-), вычисляли показатели отдельных частотных полос с шагом в 1 Гц, а также усредненные показатели медленноволновых и быстроволновых частотных диапазонов. При сравнении параметров ЭЭГ как между разными группами больных, так и в сопоставлении с контрольной группой («нормой») использовались математические методы анализа с определением значения критерия Стьюдента  $t$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установлено, что отличительной особенностью ЭЭГ больных всех трех групп по сравнению с «нормой» явилась однонаправленность изменений в виде уменьшения амплитуды и регулярности альфа-ритма, нивелирования зональных различий по альфа-индексу, большей выраженности медленноволнового спектра дельта- и тета-диапазона на этом фоне и, как следствие, в различной степени выраженности диффузной низкоамплитудной дизритмии. Изменения такого типа отражают усиление функциональной активности верхневоловых структур, включая диэнцефальный уровень, на фоне снижения тонуса корковых отделов [1; 2; 7–9].

Проведенный нами спектральный анализ, с одной стороны, подтвердил общность изменений ЭЭГ больных всех трех групп, но, с другой стороны, выявил отличительные особенности ЭЭГ каждой группы по сравнению с «нормой» (рис. 1–3). Резко выраженная редукция альфа-ритма ЭЭГ больных всех трех групп наблюдалась в затылочных зонах с акцентом в правой гемисфере, но наибольшая выраженность правостороннего акцента имела место у больных 3-й группы. В остальных корковых зонах уменьшение  $CM$  альфа-ритма было менее выражено. При этом каждая группа больных имела свои особенности ЭЭГ. В 1-й группе больных уменьшение основного ритма в лобных, теменных и височных областях было больше, чем в центральных зонах. Для 2-й группы также было характерно большее снижение  $CM$  в лобных областях с менее выраженными нарушениями в центральных, височных и особенно в теменных регионах. Показатели ЭЭГ больных 3-й группы имели одинаковую среднюю степень выраженности

снижения альфа-индекса в лобных, центральных и теменных областях, а более значительное его снижение наблюдалось в височных зонах. Еще одна общая особенность динамики альфа-ритма в виде нарушения межполушарного баланса выявлена во всех трех группах больных по сравнению с «нормой» при анализе альфа-ритма в височных зонах. Причем отклонения от «нормы» в правой височной области были более значительны, чем в симметричной зоне слева.

Изменения медленноволновых полос тета- и дельта-диапазона ЭЭГ у больных всех трех групп по сравнению с контролем не имели такой однонаправленности, как изменения альфа-диапазона. Этот спектр в передних отделах коры отражал направленность к приращению, а в височных зонах — к снижению. На ЭЭГ больных 1-й группы обнаружен более высокий индекс дельта- и тета-активности в лобных, теменных и центральных областях. Усиление было более выражено в левом полушарии и обуславливалось преимущественным нарастанием дельта-индекса. Снижение показателя ЭЭГ в затылочных и височных зонах происходило преимущественно за счет  $CM$  тета-ритма. У больных 2-й группы более высокий параметр медленноволновой активности в лобных, центральных и теменных корковых регионах был связан с диффузным усилением тета-волн и в меньшей степени с возрастанием дельта-активности. Снижение этого показателя в височных областях было связано с более выраженным уменьшением по сравнению с «нормой» дельта-активности. У больных 3-й группы увеличение медленноволнового компонента ЭЭГ в лобных, центральных и теменных зонах коры и уменьшение его в височных зонах в почти равной степени было связано как с динамикой дельта-, так и тета-спектра.

Быстроволновая активность бета-1-, бета-2- и гамма-спектра, так же как альфа-диапазона, у больных всех трех групп во всех корковых областях была ниже, чем у психически здоровых лиц. Однако у больных 1-й группы падение быстроволновой активности было меньше, чем изменение индекса альфа-ритма во всех корковых регионах, кроме передне- и средневисочных отведений левого полушария. Рисунок изменений у больных 2-й группы почти повторяет динамику альфа-ритма с фокусом его редукции в затылочных зонах. Это объясняется главным образом



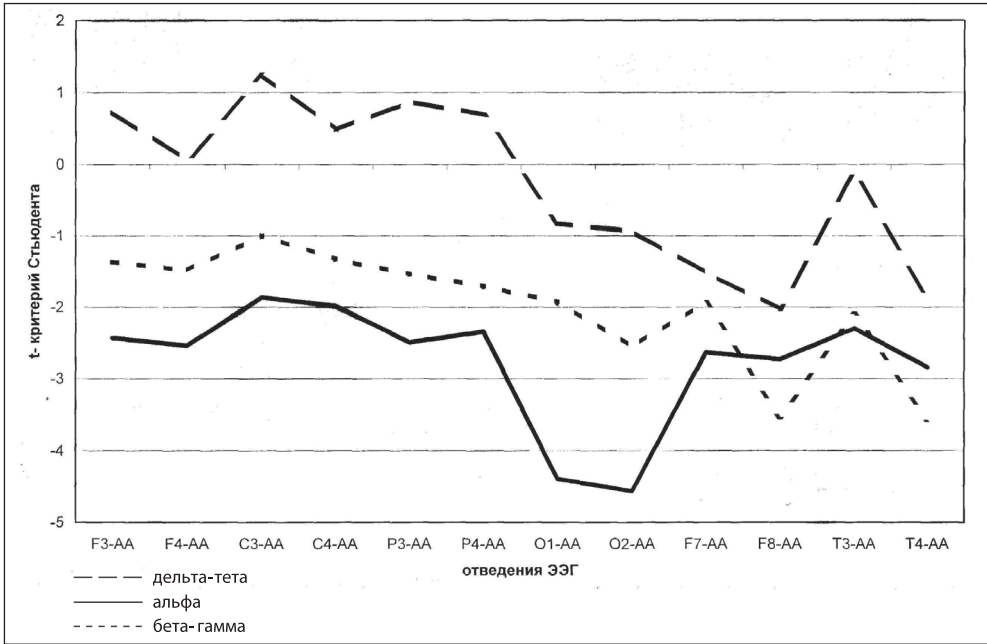


Рис. 1. Анализ СМ ЭЭГ больных 1-й группы по сравнению с «нормой» (при модуле  $t > 1,7, p < 0,05$ )

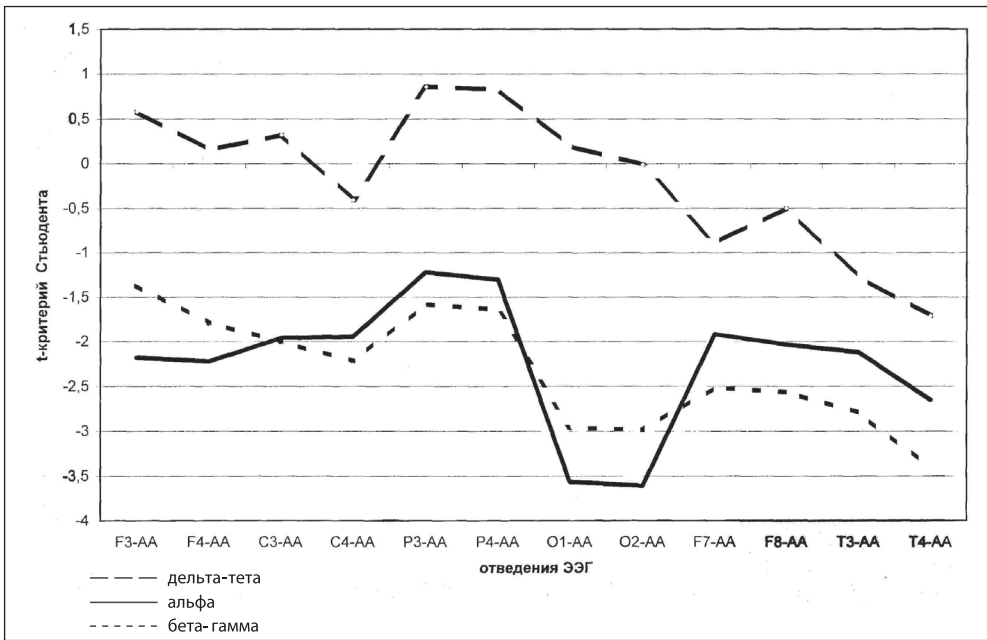


Рис. 2. Анализ СМ ЭЭГ больных 2-й группы по сравнению с «нормой» (при модуле  $t > 1,7, p < 0,05$ )

тем, что снижается верхняя полоса бета-1-ритма, примыкающая к альфа-диапазону. Наибольшее отклонение быстроволновой активности от «нормы» выявлено в височных областях с акцентом на правую гемисферу. Для ЭЭГ больных 3-й группы характерно более плавное снижение этого параметра с асимметрией в височных зонах: справа индекс активности был выше, чем слева.

Следовательно, сравнение спектральных ЭЭГ-характеристик больных ШАП с «нормой» показало различия в структуре

всех спектральных диапазонов ЭЭГ. Обнаружено, что во всех корковых зонах ЭЭГ больных имеет место более низкий индекс альфа-ритма с пиком падения в затылочных областях. Медленноволновой спектр усиливается в лобных и центрально-теменных зонах коры и снижается в височных областях. Снижение СМ быстроволновой активности носит диффузный характер с наибольшими отличиями от «нормы» в височных зонах правого полушария. Однако на фоне этой общей динамики ЭЭГ больных ШАП в отдельных группах, выделенных

по клиническим и нозологическим характеристикам, отмечены различия как в показателях отдельных параметров ЭЭГ, так и в степени выраженности обнаруженных отклонений от «нормы».

При сравнении между собой ЭЭГ трех групп больных с использованием однофакторного дисперсионного анализа выявлены достоверные ( $p < 0,05$ ) отличительные особенности не стандартных ЭЭГ диапазонов, а отдельных частотных полос. В левом полушарии различия касались параметра ОСМ при анализе бета-2-диапазона в двух отведениях — передне- (F7) и средне- (T3) височных. При передневисочном отведении это были полосы 24–27 и 29–30 Гц, а при средневисочном — только 29–30 Гц. Выявлены различия в функциональной активности височных областей левого полушария в патогенезе нозологически разных вариантов ШАП. Было показано, что при каждом изучаемом варианте ШАП в передне- и средневисочных зонах левого полушария имеется характерная для них структура соотношения между собой спектральных полос с достоверными различиями в высокочастотном диапазоне бета-2-ритма. При этом показатели абсолютной СМ диапазона 23–25 и 28–30 Гц в центральной корковой зоне и диапазона 28–29 Гц в затылочной области левой гемисферы также выявили различия между группами больных.

Межгрупповые особенности, определяемые по параметру КА симметричных областей коры мозга, обнаружили различия в более широком диапазоне частотных полос. Для КА центральных зон наряду с высокочастотными полосами 28–30 Гц к значимым признакам была отнесена и полоса 14–15 низкочастотного бета-ритма. Межполушарная асимметрия теменных областей для изучаемых групп больных выявила достоверные различия низкочастотных полос 6–7 и 7–8 Гц. Для фронтальных зон различия определялись в диапазоне альфа-ритма (11–12 Гц). Только для передневисочных зон достоверный критерий межгрупповых различий находился исключительно в высокочастотном бета-2-диапазоне (24–25 и 29–30 Гц).

Полученные данные свидетельствуют о том, что для каждой группы изучаемых больных выявлена не только различная структура ЭЭГ в корковых отделах левого полушария с акцентом на показатели в височных зонах, но и характерные нарушения межполушарного баланса, охватывающие

лобные, височные, центральные и теменные области коры.

Для того чтобы выяснить максимальные различия между структурой ЭЭГ в сравниваемых трех группах больных, проведено попарное сравнение по трем исследуемым факторам:  $\text{Ln}(\text{CM})$ ,  $\text{Ln}(\text{ОСМ})$  и  $\text{КА} = \text{Ln}(\text{CMD}/\text{CMS})$ , каждый из которых включал по 420 признаков. На *рис. 4* приведены результаты этого анализа. Как оказалось, между 1-й и 2-й группами больных достоверные различия были получены по 33 признакам ЭЭГ, между 1-й и 3-й группами — по 17 признакам, а между 2-й и 3-й группами — по 10 признакам ( $p < 0,05$ ). К тому же среди признаков-различий в спектральных ЭЭГ-характеристиках 1-й и 2-й групп больных доминирует фактор спектральной мощности ( $\text{Ln}(\text{CM})$ ). Значение этого параметра ЭЭГ у больных 1-й группы оказалось выше, чем у больных 2-й группы, в центральных и теменных областях обоих полушарий, а также в височной и затылочной зоне слева. Эти различия включали показатели высокочастотных диапазонов 23–30 Гц. Только диапазон 14–15 Гц в правой передневисочной зоне у больных 1-й группы был ниже, чем у больных 2-й группы. Фактор относительной спектральной мощности ЭЭГ ( $\text{Ln}(\text{ОСМ})$ ) у больных 1-й группы был выше в левом полушарии также в диапазоне 23–30 Гц, а в правом полушарии был снижен в передневисочных зонах в полосе 14–16 Гц. По КА эти группы различаются по 7 признакам. Нарушение межполушарного баланса между передневисочными симметричными корковыми областями в диапазонах 18–19, 24–30 Гц у больных 1-й группы было меньшим, чем у больных 2-й группы, так же как и между теменными областями в диапазоне 0–1 Гц.

Различия между структурными особенностями ЭЭГ больных 1-й и 3-й групп выявили иную зависимость: наибольшее число признаков-различий (12) было зафиксировано по КА. У больных 3-й группы обнаружена асимметрия в диапазонах тета-, альфа- и бета1- и бета-2-ритмов в центральных и теменных зонах, в височных зонах в полосе 14–15 Гц, в передневисочной области в диапазоне 15–16 Гц и во фронтальной корковой области на частоте 29–30 Гц, с превалированием изменений в левом полушарии. По показателю  $\text{Ln}(\text{CM})$  имелось 4 признака различий: у больных 1-й группы этот параметр был выше в правой височной зоне (диапазон 3–4 Гц) и в левой центральной зоне (диапазон 22–23,

28–30 Гц). Показатель  $L_n(OCM)$  разводил сравниваемые группы только по одному признаку: в лобных областях этот параметр в диапазоне 15–16 Гц у больных 1-й группы был выше, чем у больных 3-й группы.

При сравнении показателей ЭЭГ у больных 2-й и 3-й групп значения фактора  $L_n(OCM)$  были самыми выразительными. У больных 3-й группы были выше спектральные составляющие в левой передне-височной зоне (26–27 и 29–30 Гц), в средне-височной зоне (12–13, 28–30 Гц), в левой затылочной области (26–27 Гц). КА развел вышеуказанные группы по трем признакам: у больных 2-й группы был ниже параметр лобных областей в двух частотных полосах (11–13 Гц) и центральных зонах в полосе 29–30 Гц. По  $L_n(OCM)$  различия в группах определялись только по полосе 15–16 Гц в лобных областях.

Следовательно, попарное сравнение изучаемых групп больных ШАП показало достоверные различия в каждой из составленных пар по показателям абсолютной и относительной спектральной мощности и по коэффициентам межполушарной асимметрии этих параметров. Особенно значительно выражены различия между 1-й и 2-й, а также между 1-й и 3-й группами, в то время как между 2-й и 3-й группами различий оказалось меньше.

Однако шизоаффективные состояния в каждой из групп больных различались не только психопатологической характеристикой составляющих их психотических (бредовых) симптомов,

своих шизофрении (симптомов I ранга К. Шнайдера), но и включали аффективные циркулярные расстройства с превалированием или депрессивного радикала, или маниакального. Для того чтобы исключить определяющее влияние полюса аффективных расстройств на ЭЭГ-характеристики в сравниваемых группах, больные каждой из групп были разделены на подгруппы в зависимости от депрессивного (Д) или маниакального (М) аффекта в структуре психоза.

На рис. 5 представлены значения  $t$ -критерия Стьюдента, определяющие степень достоверности различий при сравнении показателей СМ в подгруппах с депрессивным или маниакальным аффектом в статусе больных 1-й группы. Обнаружено, что различия в особенностях дельта-тета- и бета-гамма-диапазонов ЭЭГ колеблются близко к нулевой линии, то есть не являются определяющими характер ЭЭГ для всей группы. Однако следует отметить, что при депрессивной симптоматике в картине шизоаффективного состояния генерация этих ритмов в височных областях имеет тенденцию к редукции. У этой же группы СМ альфа-диапазона ниже во всех областях, но не достигает значимого уровня. У больных 2-й группы (рис. 6) СМ медленноволновой, быстройволновой и альфа-активности в подгруппе с депрессивным аффектом была меньше выражена, чем в подгруппе с маниакальным аффектом, но достоверные различия (при  $p < 0,05$ ) выявлены только

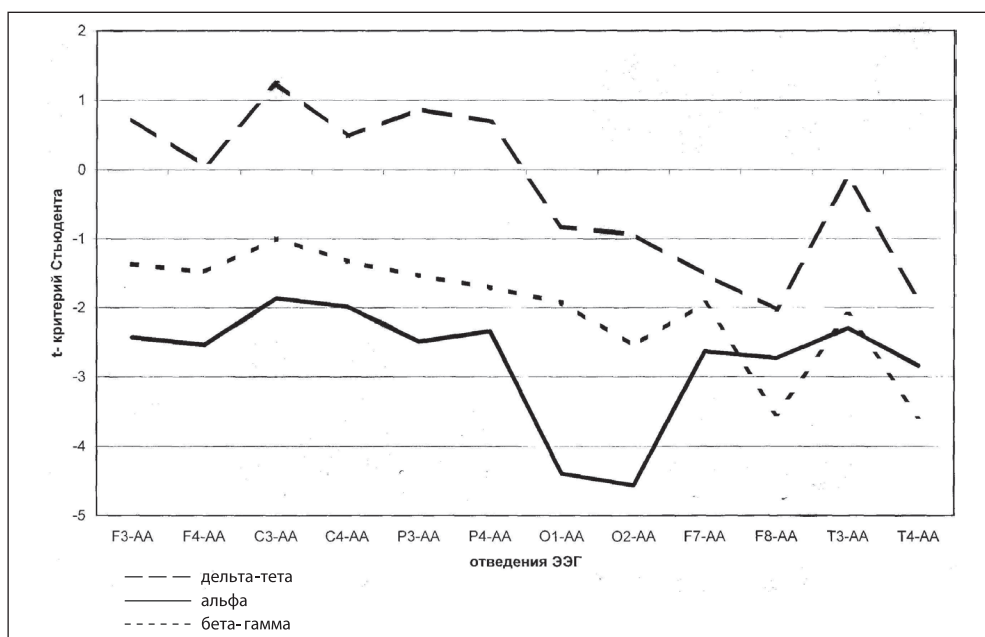


Рис. 3. Анализ СМ ЭЭГ больных 3-й группы по сравнению с «нормой» (при модуле  $t > 1,7$   $p < 0,05$ )

для альфа- и быстроволнового диапазонов ритма в правой передневисочной зоне (F8). В 3-й группе больных достоверных различий параметров СМ между подгруппами с депрессивным и маниакальным полюсом аффекта не выявлено (рис. 7). В то же время у больных с депрессивной симптоматикой прослеживается тенденция к усилению изучаемых параметров ЭЭГ в передних корковых областях и более значительное снижение выраженности альфа-ритма в затылочных и правовисочных зонах.

Эти данные указывают на то, что депрессивная и маниакальная симптоматика отражается на спектральных характеристиках ЭЭГ больных каждой группы в разной степени, но не является определяющей их особенности.

Результаты спектрального анализа ЭЭГ у больных с шизоаффективными состояниями, дифференцированными по клинической симптоматике и разной их нозологической оценке, выявили как однонаправленность отклонений от «нормы», так и характерные

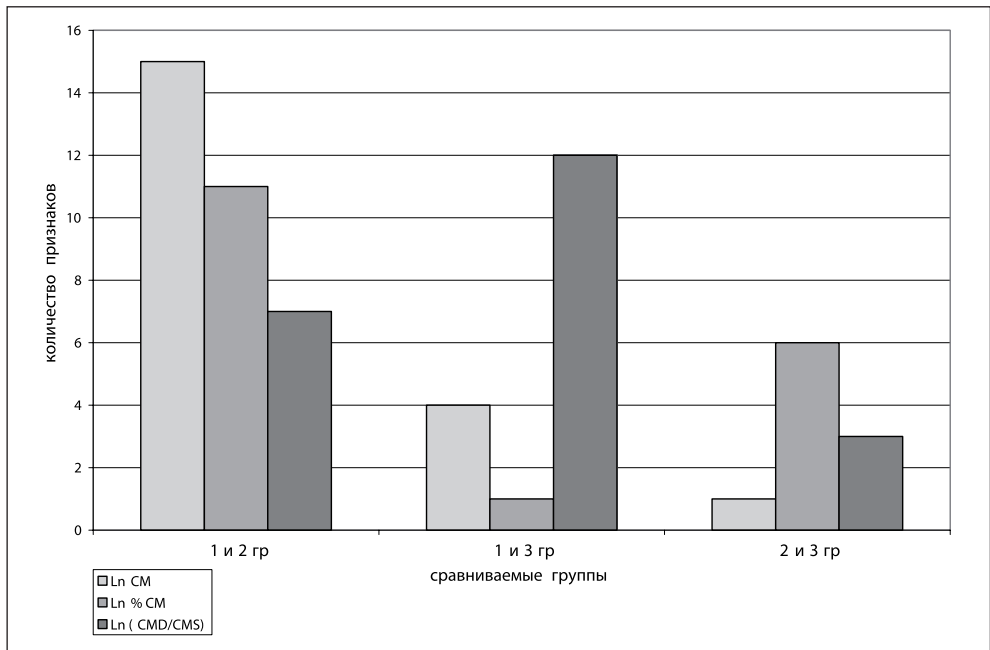


Рис. 4. Количество достоверных ( $p < 0,05$ ) признаков ЭЭГ при попарном сравнении групп

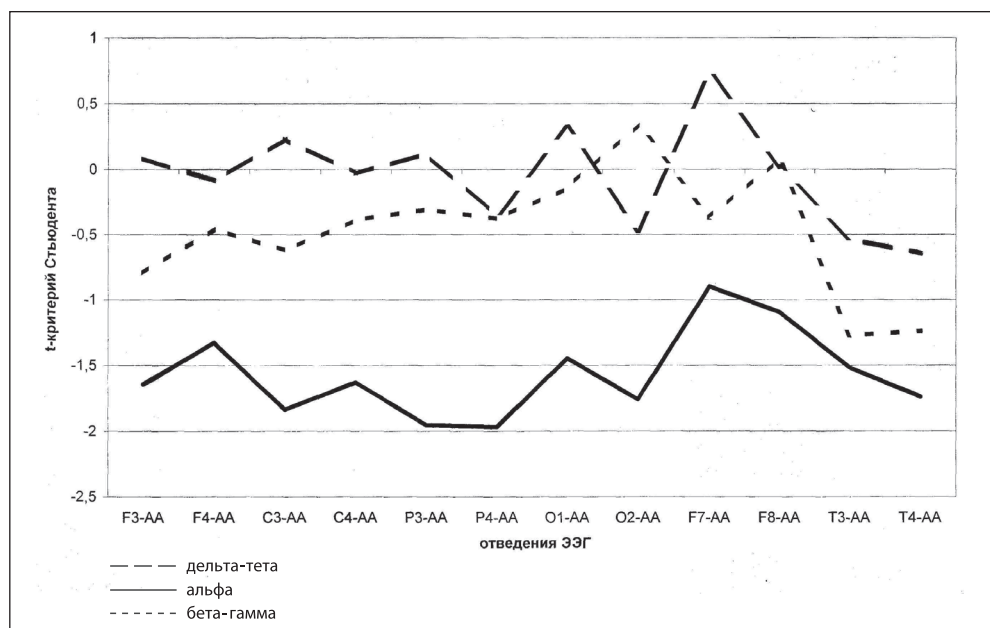


Рис. 5. Сравнительный анализ СМ ЭЭГ больных 1-й группы с депрессивным и маниакальным аффектом в картине шизоаффективного состояния (при модуле  $t > 2,1$ ,  $p < 0,05$ )

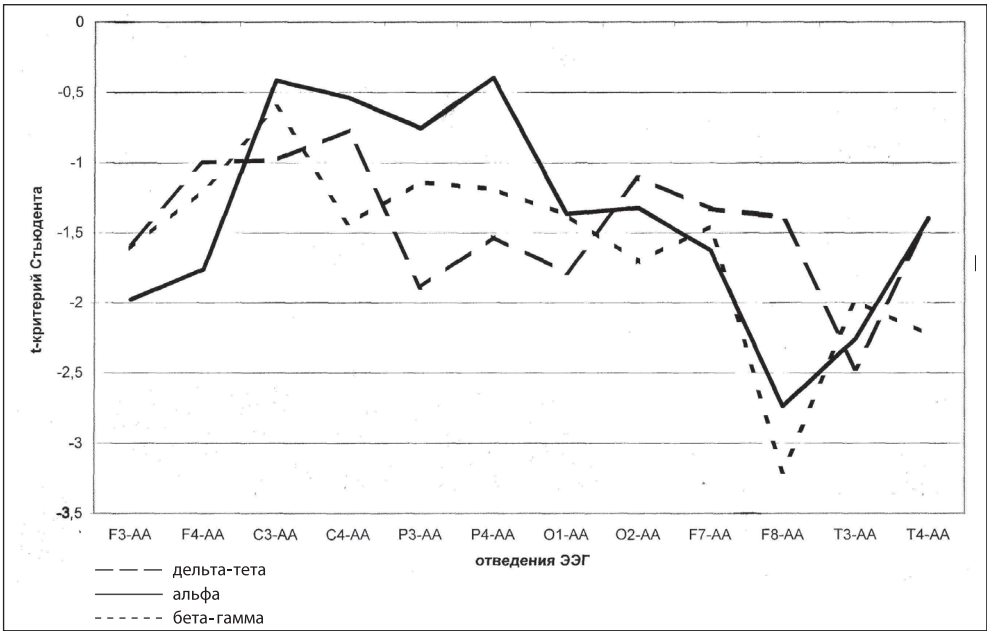


Рис. 6. Сравнительный анализ СМ ЭЭГ больных 2-й группы с депрессивным и маниакальным аффектом в картине шизоаффективного состояния (при модуле  $t > 2,4, p < 0,05$ )

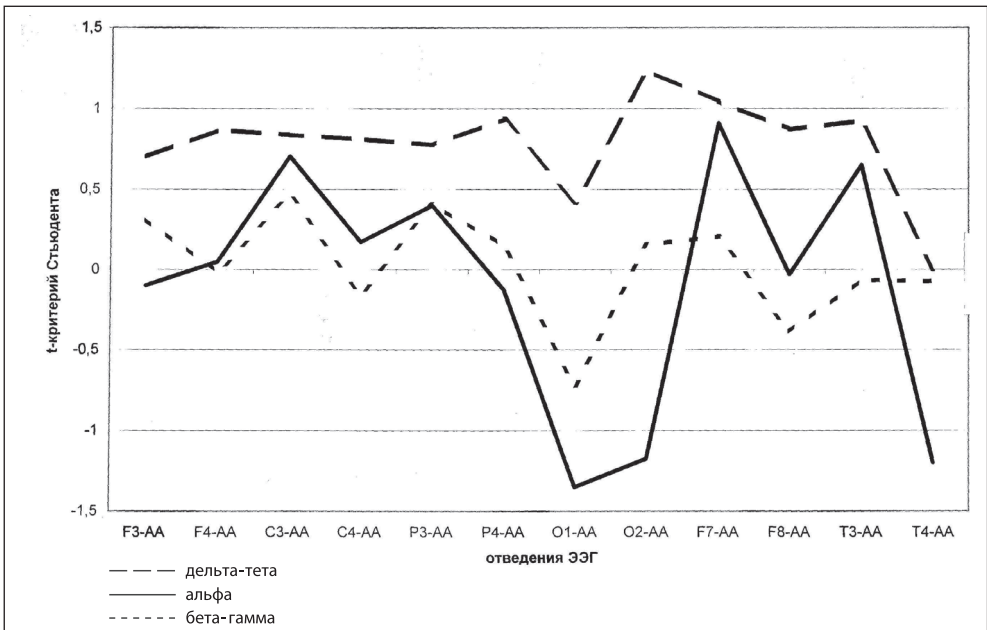


Рис. 7. Сравнительный анализ СМ ЭЭГ больных 3-й группы с депрессивным и маниакальным аффектом в картине шизоаффективного состояния (при модуле  $t > 2,4, p < 0,05$ )

особенности структуры ЭЭГ в разных по нозологической принадлежности группах ШАП.

Наиболее значимо эти различия в особенностях ЭЭГ очевидны между «ядерным» (наиболее типичным) вариантом выделяемого нами нозологически самостоятельно шизоаффективного психоза (1-я группа больных) и шизоаффективным вариантом

приступообразно-прогредиентной шизофрении. Эти данные можно рассматривать как патофизиологические маркеры, подтверждающие правомерность предложенной нами нозологической дифференциации клинически неоднородных состояний, определяющих на сегодняшний день диагностически сборное понятие шизоаффективного психоза.

## ЛИТЕРАТУРА

1. *Болдырева Г. Н.* Электрическая активность мозга при поражении диэнцефальных и лимбических структур. — М.: Наука, 2000. — 181 с.
2. *Гращенков Н. И.* Гипоталамус. Его роль в физиологии и патологии. — М.: Наука, 1964.
3. Клиническая электроэнцефалография/Под ред. В. С. Русинова. — М.: Медицина, 1973. — 340 с.
4. *Пантелеева Г. П., Дикая В. И.* Шизоаффективные психозы // Руководство по психиатрии/Под ред. А. С. Тиганова. — Изд. 2-е, в 2-х т. — М.: Медицина, 1999. — Т. I. — С. 636–666.
5. *Пантелеева Г. П., Бологов П. В.* Клинико-нозологический подход к диагностике шизоаффективного психоза // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — № 9. — С. 4–8.
6. *Пантелеева Г. П., Бологов П. В.* Шизоаффективный психоз: нозологическая оценка и дифференциальный диагноз. // Журн. неврол. и психиатр. — 2008. — № 9. — С. 4–10.
7. *Шарова Е. В., Манелис Н. Г., Куликов М. А., Баркалая Д. Б.* Влияние стволовых структур на формирование функционального состояния больших полушарий головного мозга человека // Журн. высш. нервн. деят. им. И. П. Павлова. — 1995. — Т. 45, № 5. — С. 876–885.
8. *Asokan G., Pareja J., Niedermeyer E.* Temporal minor slow and sharp EEG activity and cerebrovascular disorder // Clin. Electroenceph. — 1987. — Vol. 18, № 4. — P. 201–210.
9. *Maynard S. D., Hughes J. R.* Adisinctive electrographic entity: Bursts of rhythmical temporal thera // EEG & Clin. Neurophysiol. — 1984. — Vol. 15. — P. 145–150.

*Т. С. Мельникова — доктор биологических наук, ведущий научный сотрудник отдела нейрофизиологии НЦПЗ РАМН; e-mail: TMEL777@rambler.ru*

*Г. П. Пантелеева, доктор мед. наук, профессор, главный научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН; e-mail: gpanteleyeva@yandex.ru*

*П. В. Бологов, кандидат мед. наук, ведущий научный сотрудник отдела по изучению эндогенных психических расстройств и аффективных состояний НЦПЗ РАМН; e-mail: george68@mail.ru*

*А. А. Митрофанов — младший научный сотрудник отдела нейрофизиологии МНИИП*

УДК 616–056.41

## Типология гипертимного расстройства личности (аспекты прогноза)

Волель Б. А.<sup>1</sup>, Пушкарёв Д. Ф.<sup>2</sup>, Нефедьева И. О.<sup>2</sup>

<sup>1</sup> НЦПЗ РАМН

<sup>2</sup> Первый МГМУ им. И. М. Сеченова



14

*Цель:* уточнение динамики различных типов гипертимного расстройства личности (РЛ) в плане их долгосрочного прогноза и возможной связи с аффективными заболеваниями.

*Материал и методы:* Психопатологическим методом обследованы пациенты соматического ( $n = 17$ ) и психиатрического ( $n = 9$ ), стационара, а также 3 наблюдения из общей популяции, соответствующие понятию гипертимного расстройства личности (РЛ). Выборка составила 29 наблюдений (12 мужчин, 17 женщин; средний возраст  $48,75 \pm 13,1$  года).

*Результаты.* Выделено 2 группы наблюдений, различающихся как по статическим характерологическим свойствам, так и по долгосрочной динамике личностного расстройства: 1-я группа ( $n = 21$ ) — гипертимия со стабильно приподнятым аффектом на протяжении всей жизни; 2-я группа ( $n = 8$ ) — гипертимия с неустойчивым аффектом. Этим пациентам уже с подросткового возраста была свойственна нестабильность приподнятого фона настроения, которая со временем перерастала в очерченную аффективную патологию биполярного спектра. Клиническая интерпретация динамики расстройств у пациентов этой группы остается открытой для дискуссии. Согласно доминирующим представлениям, такие свойства этих больных, как нестабильность настроения, субсиндромальные биполярные фазы, возникающие уже с юности, следует расценивать как проявления психопатологического (аффективного) диатеза. С другой стороны, по мнению ряда авторов, подобные проявления могут быть признаками текущего с юности стертго аффективного расстройства.

*Выводы:* полученные данные указывают на правомерность выделения в пределах гипертимного РЛ двух полярных типологических вариантов: гипертимии как стойкой характерологической структуры и гипертимии как предиктора аффективной патологии биполярного круга.

**Ключевые слова:** расстройство личности; гипертимия; гипомания; темперамент; прогноз; аффективный диатез; субсиндромальное аффективное расстройство

*The aim of the study was to specify the longitudinal prognosis of hyperthymic personality, to differentiate the potential outcomes and possible link to affective disorders.*

*Material and methods.* The examined sample consisted of 29 patients (12 males, 17 females; mean age was  $48.75 \pm 13.1$  years). 17 subjects were general hospital inpatients, 9 patients were mental hospital inpatients, and 3 of them were psychiatric outpatients. According to their life histories, all the participants met diagnostic criteria for «hyperthymic personality» in their youth, some of them still retained these qualities at the moment of examination. All the subjects were interviewed by mental health professionals, as were their closest relatives; the participants were examined by using psychopathological method.

*Results.* We were able to split the sample into 2 distinct groups, which differed both in their psychological (temperamental) traits and in their link to affective disorders. The first group ( $n=21$ ) consisted of hyperthymics, whose positive mood was stable and who were unlikely to be shaken by stressful events. The hyperthymic traits persisted in this group throughout their whole life, and affective disorders were uncommon among these participants. The rest of the cases were hyperthymics ( $n = 8$ ) with unstable positive mood that would have better been called «chronic hypomania». The positive mood of these patients was unstable as early as their childhood or adolescence, they were irritable and prone to subdepressive states. By the time they went older, most of them manifested with clinical depressions and manias and received the diagnosis of «bipolar affective disorder». Interpretation of our results remains disputable. Some authors would regard unstable mood, irritableness, and transient sadness as signs of affective diathesis. On the other hand, some researchers polemize that such manifestations should be regarded as symptoms of actual chronic affective disorder, which starts in mitigated form in adolescence, and persists for years, until it finally manifests («exacerbates») as a full-blown bipolar disorder.

*Conclusion.* Our results suggest that the concept of «hyperthymia» in fact incorporates two distinct independent constructs: hyperthymia, which is a stable temperamental trait, and chronic hypomania, which is a predictor of bipolar spectrum affective disorders.

**Keywords:** personality disorder; hyperthymia; hypomania; temperament; prognosis; affective diathesis; subsyndromal affective disorder

На протяжении длительного времени концепции гипертимии в научной литературе не уделялось большого внимания. На данный момент не существует общепризнанных международных критериев гипертимии, отсутствуют аналоги гипертимного

расстройства личности (РЛ) в современных международных классификациях (МКБ-10, DSM-IV-TR). Хотя за рубежом предпринимались отдельные попытки операционального определения гипертимного РЛ, было создано несколько психометрических

инструментов для выявления гипертимного темперамента (Hypomanic Personality Scale, TEMPS-I), подобные работы немногочисленны [17] и не получили широкого распространения.

Возрастающий в последние годы интерес к гипертимному РЛ в первую очередь связан с серией публикаций, концептуализирующих конституциональные гипертимии в качестве самостоятельной категории РЛ, обнаруживающей собственные закономерности динамики, профессионального маршрута и социальной адаптации [3; 8]. Эпидемиологические работы, посвященные распространенности гипертимии, немногочисленны, что обусловлено отсутствием общепризнанных диагностических критериев этой аномалии характера. Тем не менее существующие данные сопоставимы. По мнению А. Е. Личко [2], гипертимная акцентуация характера довольно часто встречается в населении: в 8% у подростков мужского пола и в 3% у подростков женского пола. Зарубежные исследователи оценивают распространенность гипертимного темперамента в населении в пределах 1,2–5,4% [7].

История концепции гипертимии насчитывает более 100 лет. Впервые о патологии темперамента, характеризующейся хронически повышенным аффектом («сангвиническая неполноценность»), упоминает J. van Deventer [18] в 1895 году. Вскоре E. Kraepelin в 1896 году описал конституционально-возбужденный тип характера [10]. Основополагающими признаками этого типа психопатии, по мнению автора, являются «незначительно выраженное, но стойкое психомоторное возбуждение» и «стойко приподнятое, беспечное настроение».

E. Kretschmer [11], выделяя большую группу аффективных (циклотимных) личностей, описывает целый ряд личностных типов, стойко удерживающихся у позитивного полюса диатетической пропорции: «оживленный гипоманиакальный тип», «энергичные практики», «тихий самодовольный тип» и другие. П. Б. Ганнушкин [1] вслед за E. Kretschmer относит «конституционально возбужденных» к группе циклоидных психопатий.

Термин «гипертимия» в его современном значении впервые употребляет T. Ziehen [20]. K. Schneider [16] в работе о психопатических личностях посвящает гипертимии отдельную главу. Автор подразделяет гипертимных на две большие группы: «уравновешенных»

и «возбужденных». «Уравновешенные» гипертимы, по мнению автора, принадлежат к циклотимному кругу. Это добродушные, общительные люди. Они хорошие собеседники, шутливы, веселы, дружелюбны, но несколько легковесны, беспечны, ненадежны, «с ветром в голове». «Возбужденные» же гипертимы, по мнению автора, представляют крайний вариант психопатии. В отличие от «уравновешенных» приподнятое основное настроение присутствует у них лишь в незначительной степени, а структура эмоций преимущественно шизотимная. Собственно же гипертимия у «возбужденных» проявляется в первую очередь гиперактивностью, энергичностью, суетливостью. Наконец, K. Schneider выделяет особую группу «безудержных» гипертимов — отчасти соответствующую в современных классификациях эмоционально-неустойчивому и пограничному РЛ. По мнению автора, «безудержные» не являются единой группой и составляют, скорее, социологическую, а не психологическую категорию. В то же время, как пишет K. Schneider, очень часто «безудержными» бывают именно гипертимы: из-за своего сангвинического темперамента, тщеславия и оптимизма они легко увлекаются, а негативный опыт ими быстро забывается.

Следует отметить, что до настоящего времени предложенные различными авторами [11; 16] типологии гипертимий представляли собой исключительно описательные категории. Эти типологии всецело основывались на психопатологической квалификации и никак не коррелировали с динамикой в плане долговременного прогноза и возможной связи с аффективными расстройствами.

С другой стороны, в литературе есть данные, указывающие на связь гипертимного РЛ с аффективной патологией, однако эти указания имеют общий характер и не привязаны к конкретным типам гипертимии.

Одним из первых авторов, систематически рассмотревших преморбидные характеристики аффективных больных, был E. Kraepelin [9]. Он постулировал существование определенных стойких личностных качеств, на фоне которых развивалась более тяжелая аффективная патология. Таким образом, конституционально-возбужденная (гипертимная), депрессивная, лабильная и циклотимная личности рассматривались в качестве темпераментной основы для развития очерченных аффективных заболеваний. Сходных взглядов



придерживался и К. Leonhard [13], объединивший гипоманиакальный, субдепрессивный и циклотимический темпераменты в рамках общего понятия «аффективные темпераменты».

H. S. Akiskal [5] предложил концепцию расстройств аффективного спектра, согласно которой гипертимный темперамент рассматривается в качестве стертой формы аффективного заболевания (то есть психопатологического расстройства). Автор высказывает мнение, что и стойкие личностные черты, и аффективные фазы — суть фенотипические проявления одного и того же генетического или конституционального задатка.

C. Doran [6] указывает на нечеткость границ между аномалиями темперамента и субсиндромальными аффективными расстройствами и предварительно помещает их в пределы одного континуума повышенного аффекта. Хотя автор разделяет высокоэнергичный (гипертимный) темперамент и гипоманию, различать их он предлагает по наличию или отсутствию нарушений в повседневной деятельности — то есть по функциональным, а не клиническим критериям. Для дифференциальной диагностики автор предлагает оценивать «4 “P” функциональности»: продуктивность (Productivity), предсказуемость (Predictability), позитивность (Positivity), навыки общения (People skills).

В последние годы были получены эмпирические данные, подтверждающие предположения о связи между особенностями темперамента и аффективной патологией [15]. Тем не менее сведения об отношениях между гипертимией и аффективной патологией остаются противоречивыми: некоторые авторы позиционируют гипертимную (гипоманиакальную) личность в качестве преморбиды биполярного аффективного расстройства (БАР) [12; 15], другие же отрицают подобные корреляции [19].

Цель настоящего исследования — уточнение динамики различных типов гипертимного РЛ в плане их долгосрочного прогноза и возможной связи с аффективными заболеваниями.

## МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В связи с тем что гипертимная аномалия личности зачастую имеет социально одобряемый характер, лица, относящиеся к гипертимному спектру, попадают в поле зрения психиатра достаточно редко.

Как правило, это гипертипические случаи гипертимного РЛ, а также ситуации острых или тяжелых хронических соматических заболеваний, приводящие к декомпенсации психопатии. Большая же часть гипертимов сохраняют хорошую социальную адаптацию на протяжении всей жизни [3].

Как уже было отмечено ранее, возможны два подхода к изучению гипертимии: гипертимия как преморбид аффективного заболевания и гипертимия как стойкая (конституциональная) аномалия характера. Соответственно, чтобы охватить всю гамму гипертимий, набор материала проводился как среди пациентов психиатрического стационара (отдела по изучению пограничной психической патологии и психосоматических расстройств (руководитель академик РАМН, проф. А. Б. Смулевич) ГУ НЦПЗ РАМН (директор академик РАМН, проф. А. С. Тиганов)), так и в общей популяции и в соматической клинике (артрологическое отделение клиники травматологии, ортопедии и патологии суставов 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова (зав. отд. Н. В. Петухова), клиника кардиологии 1-го МГМУ им. И. М. Сеченова (директор проф. А. Л. Сыркин)). Большинство пациентов соматических клиник, а также оба случая, найденные в общей популяции, на момент обследования не нуждались в психиатрической помощи.

Каждый пациент подвергался тщательному психопатологическому обследованию с обязательным сбором субъективных и объективных анамнестических данных и был консультирован академиком РАМН, проф. А. Б. Смулевичем.

Критерии включения. Были отобраны мужчины и женщины, проявлявшие (согласно данным анамнеза) гипертимные черты уже с детского или подросткового возраста и сохранявшие эти свойства вплоть до зрелого возраста (25 лет)<sup>1)</sup>.

1. Мужчины и женщины в возрасте 25–65 лет.

2. Наличие признаков гипертимии<sup>2)</sup>, отмечавшихся уже в детстве или в пубертате и сохранявшихся не менее чем до 25-летнего возраста:

- Повышенная энергичность (стабильно высокий темп жизненной активности и продуктивности).

<sup>1)</sup> Выбор этой возрастной границы связан с тем, что по данным ряда авторов окончательное формирование (стабилизация черт) психопатий, и в частности гипертимной, происходит к 19–25 годам.

<sup>2)</sup> Согласованные международные критерии гипертимии отсутствуют.

- Оптимизм (анастрофическое мышление<sup>3)</sup>; оптимистическая оценка собственных возможностей, реальной ситуации, перспектив).
- Синтонность (дружелюбие, коммуникабельность, хорошие навыки и непринужденность общения).
- Креативность, гедонизм, чувство юмора.
- Уверенность в себе — в правильности, обоснованности своих суждений и поступков.
- Поиск новизны (склонность к риску, реализующаяся как в актуальных начинаниях, так и в многочисленных планах).
- Коморбидность с элементами навязчивостей и изолированными фобиями.
- Соматотония — гипертрофированное сознание соматического Я с ощущением повышенного телесного тонуса, потребностью в физической активности (занятия спортом), толерантностью к высоким нагрузкам (экстремальные условия труда, хорошая переносимость экологически неблагоприятных факторов); «культ тела» со стремлением к поддержанию «безупречной» физической формы (здоровый образ жизни, заимствованный из популярных стереотипов).

Следует отметить, что у некоторых из обследованных, согласно данным анамнеза, обнаруживавших в молодости отчетливые гипертимные черты, в зрелом возрасте развивалось очерченное аффективное заболевание. Соответственно

<sup>3)</sup> По аналогии с «катастрофическим мышлением», используемым для обозначения когнитивных конструктов депрессивных пациентов.

при непосредственном психопатологическом обследовании было затруднительно или невозможно обнаружить в статусе признаки гипертимии, скрытые за фасадом симптомов аффективного заболевания. Эти случаи мы также включали в выборку — более того, они и представляли наибольший интерес для нашей работы.

#### КРИТЕРИИ ИСКЛЮЧЕНИЯ:

1. шизофрения: параноидная — F20.0, гебефреническая — F20.1, кататоническая — F20.2; хронические бредовые расстройства — F22; острые психотические расстройства — F23; шизоаффективные расстройства — F25;

2. признаки зависимости от психоактивных веществ (F10 — F19);

3. органические психические расстройства (F00 — F09);

4. тяжелая соматическая патология в состоянии декомпенсации, не позволяющая провести полноценное психопатологическое обследование.

Полученная выборка составила 29 наблюдений, из них 9 (31,1%) — пациенты психиатрического стационара, 17 (58,6%) — соматического, 3 (10,3%) — случаи из общей популяции.

Социодемографические данные представлены в *табл. 1–3*.

Полученные данные свидетельствуют о достаточно высоком уровне семейной адаптации обследованных. Пропорция имеющих стабильный брачный статус, никогда не состоявших в браке и лишившихся

**Таблица 1**  
Сравнительная повозрастная характеристика пациентов с разными типами гипертимии

Возраст (лет) *	Гипертимия со стабильным аффектом		Гипертимия с нестабильным аффектом		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
25–29	2	9,5	1	12,5	3	10,3
30–39	1	4,8	1	12,5	2	6,9
40–49	7	33,3	3	37,5	10	34,5
50–59	5	23,8	3	37,5	8	27,6
Свыше 59	6	28,6	0	0	6	20,7
Итого**	21	100	8	100	29	100

\* Повозрастное распределение приводится по классификации J. Birren (1964): до 29 лет (юность и ранняя зрелость), 30–59 лет (зрелость — три декады жизни: 30–39, 40–49, 50–59 лет), свыше 59 лет (пожилой возраст).

\*\* Средний возраст пациентов — 48,75 ± 13,1 года, возрастное распределение сопоставимо между группами.

Таблица 2

Показатели социальной адаптации пациентов изученной выборки (по группам)

Показатели	Гипертимия со ста- бильным аффектом		Гипертимия с неста- бильным аффектом		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
<b>Профессиональный статус:</b>						
работают/учатся	8	38,1	6	75,0	14	48,3
пенсионеры	6	28,6	0	0	6	20,7
иждивенцы	0	0	1	12,5	1	3,4
инвалиды	7	33,3	1	12,5	8*	27,6
Итого	21	100	8	100	29	100
<b>Семейный статус:</b>						
в браке	11	52,4	4	50,0	15	51,7
овдовели	5	23,8	0	0	5	17,2
разведены	3	14,3	3	37,5	6	20,7
никогда не имели собственной семьи	2	9,5	1	12,5	3	10,4
Итого	21	100	8	100	29	100

\* Все случаи инвалидности — в связи с соматическим заболеванием.

Таблица 3

Гендерная характеристика пациентов изученной выборки (по группам)

	Гипертимия со ста- бильным аффектом		Гипертимия с неста- бильным аффектом		Всего	
	абс.	%	абс.	%	абс.	%
Мужчины	8	38,1	4	50,0	12	41,3
Женщины	13	41,9	4	50,0	17	68,7
Итого	21	100	8	100	29	100

собственной семьи (вдовы, разведенные) соответствует демографическим данным о распределении населения крупных городов по этому признаку.

При оценке профессиональной адаптации доля инвалидов в изученной выборке составляет 27,6% против 3,3% в населении. Это связано с особенностями отбора материала (около половины наблюдений — пациенты соматических стационаров, в том числе страдающие хроническими инвалидирующими заболеваниями — ревматоидным артритом, гипертонической болезнью). Обращает на себя внимание относительно хорошая адаптация этих больных. Несмотря на наличие тяжелой соматической патологии, большинство из них (6 из 8 наблюдений) продолжали работать на протяжении многих лет после установления группы инвалидности, активно занимались домашним хозяйством.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

За основу типологии гипертимных РЛ принята стабильность аффективного фона на протяжении жизни. Было выделено две группы наблюдений: 1-я группа — гипертимии со стабильно приподнятым аффектом; 2-я группа — гипертимии с неустойчивым аффектом<sup>4</sup>). При этом исследование динамики гипертимных РЛ показало, что эти группы различаются не только по своим статистическим характерологическим свойствам, но и по прогностическим характеристикам.

1-я группа — гипертимные психопатии со стабильным аффектом (21 наблюдение 8 мужчин, 13 женщин, средний возраст —  $49,2 \pm 13,6$  года). Наблюдения этой группы обнаружили большую однородность

<sup>4</sup>) Группы сопоставимы с «уравновешенными» и «возбужденными» гипертимиами по K. Schneider [16] соответственно.

характерологических черт. В первую очередь следует отметить «кровный» характер аффекта (С. Doran, 2008) [6]: позитивное настроение сохранялось без больших взлетов и падений на протяжении практически всей жизни. На неизменном уровне держалась и продуктивность (обычно достаточно высокая). Прослеживалось единообразие семейного и профессионального маршрута: как правило, один прочный брак, стабильная карьера (десятками лет работали на одном месте). Перепады настроения, раздражительность были несвойственны этой группе пациентов; ничто не могло сломить их оптимизма, витального ощущения успеха и благополучия.

Другая отличительная особенность — накопление так называемых «чистых» гипертимий: напряженность аффекта, приподнятое основное настроение целиком определяли структуру личности. Как правило, это были добродушные, отзывчивые, общительные люди. Они отличались коммуникабельностью, бесконфликтностью, уверенностью в себе, вниманием к собеседнику. При этом, обладая волевым, решительным характером, нередко принимали на себя роль неформального лидера в коллективах. Характерная их черта — приземленность, практичность, отсутствие склонности к абстракциям, мечтам и фантазиям («энергичные практики» — Е. Kretschmer [11]). Включения же радикалов, гетерогенных основной личностной оси (паранойального, шизоидного, истерического, возбудимого), отмечались редко и были крайне незначительными.

Наследственная отягощенность психическими заболеваниями была нехарактерна, но отмечалось накопление гипертимных личностей среди родственников.

Долгосрочный прогноз во всех наблюдениях этой группы определялся стабильностью характерологических черт на протяжении всей жизни. Возникавшие в некоторых случаях депрессивные реакции не обнаруживали тенденции к эндогенизации и учащению<sup>5)</sup>.

2-я группа — гипертимные психопатии с неустойчивым аффектом (8 наблюдений; 4 мужчин, 4 женщины, средний возраст —  $47,0 \pm 14,3$  года). Общими для всех пациентов чертами были раздражительность,

эмоциональная лабильность, нестабильность, «неровность» приподнятого аффективного фона. С юности периоды плодотворной деятельности, профессиональных успехов сменялись у них полосами непродуктивной активности. Также их отличали неадекватно завышенная самооценка, нереалистичский оптимизм, чрезмерные ожидания от окружающих, нескритичность к своим поступкам. В отличие от гипертимных личностей первой группы — хороших собеседников и внимательных слушателей — эти пациенты сосредоточены на себе, болтливы, временами бестактны. Им свойственна конфликтность, категоричность суждений. Беспечные, не склонные продумывать последствия своих поступков, они вступали в драки, злоупотребляли алкоголем. Профессиональный путь этих больных тернист и извилист. Достигая поначалу немалых успехов, они вскоре бросали начатое, чтобы начать все сначала уже на другом поприще. Некоторые из-за своей раздражительности и завышенной самооценки постоянно вступали в конфликты и меняли места работы одно за другим. Личные отношения их также непостоянны: наблюдалась частая смена партнеров, яркие романтические влюбленности с последующим разочарованием, обесцениванием отношений.

Следует отметить, что для пациентов этой группы характерно сочетание гипертимных черт (в первую очередь приподнятого аффективного фона и высокой активности) с психопатологическими характеристиками других РЛ (возбудимого, истерического, шизоидного). Соответственно на жизненные трудности, стрессовые ситуации, помимо депрессивных реакций, они могут реагировать соответственно коморбидному личностному радикалу<sup>6)</sup>.

По сравнению с гипертимиями со стабильным аффектом долгосрочный прогноз в этой группе значительно менее благоприятен. Во всех наблюдениях на фоне сохранявшегося на протяжении многих лет приподнятого настроения уже в зрелом возрасте развивалось очерченное аффективное заболевание. Группу составили пациенты психиатрического стационара, проходившие лечение по поводу возникших в возрасте 30–40 лет заболеваний:

<sup>5)</sup> Даже такие удары судьбы, как тяжелое инвалидизирующее соматическое заболевание или потеря близких родственников, обычно приводили лишь к непродолжительным (не более 1–2 месяцев) депрессивным реакциям легкой и умеренной степени тяжести, быстро обходившимся без лечения.

<sup>6)</sup> Так, при наличии истерических черт возможны конверсионные и диссоциативные проявления, демонстративность и манипулятивное поведение; возбудимые черты обуславливают склонность к дракам, алкоголизации.

циклотимии (3 наблюдения), биполярного аффективного расстройства (БАР II типа) (5 наблюдений).

### ОБСУЖДЕНИЕ ПОЛУЧЕННЫХ РЕЗУЛЬТАТОВ

20

Полученные данные подтверждают типологическую неоднородность гипертимного РЛ: выделенные варианты гипертимии различаются как по клиническим проявлениям, так и — что важно — по своему долгосрочному прогнозу (возможность развития аффективной патологии эндогенного круга).

Как уже отмечалось ранее, в литературе существуют разногласия в отношении связи между аффективными аномалиями характера и аффективными заболеваниями. Так, некоторые авторы позиционируют гипертимную (гипоманиакальную) личность в качестве преморбиды БАР [12; 15], другие же отрицают подобные корреляции [19]. Полученные нами данные отчасти примиряют эти две противоположные точки зрения. По-видимому, предлагаемые в настоящее время определения гипертимии [6] объединяют черты двух различных типов гипертимии — устойчивой к любым изменениям фона настроения и склонной к развитию аффективной патологии.

В то время как гипертимы из 1-й группы («уравновешенные») на протяжении всей жизни сохраняли стабильно приподнятый фон настроения и были устойчивы к жизненным потрясениям, пациентам, отнесенным ко 2-й группе, уже с подросткового возраста была свойственна нестабильность настроения, которая со временем перерастала в очерченную аффективную патологию биполярного спектра<sup>7)</sup>.

Обратившись к приводимым в литературе описаниям характерного преморбиды БАР, можно увидеть, что наши наблюдения согласуются с данными других авторов. Так, J. Possl и D. von Zerssen [15] описывают «маниакальный» тип личности в качестве преморбиды биполярного аффективного расстройства. Свои наблюдения авторы строят, основываясь на ретроспективной оценке больных БАР. Они характеризуют своих пациентов

<sup>7)</sup> У всех обследованных аффективная патология принадлежала к биполярному спектру (у двух больных дистимией в анамнезе также отмечались периоды патологического подъёма настроения). Нами не было выявлено ни одного случая рекуррентной депрессии, развившейся на гипертимном фоне. Это согласуется с данными литературы, указывающими на различный преморбид больных моно- и биполярными аффективными расстройствами [12].

как энергичных, беспечных, редко доводящих начатое дело до конца, указывают на нереалистичный оптимизм и завышенные ожидания, их раздражительный нрав и отрицание компромиссов. Особенно подчеркивают общительность почти всех пациентов; однако эмпатии, по словам авторов, больным недостает. Наконец, согласно данным H. S. Akiskal, A. N. Bitar [4], «нестабильные» характерологические черты являются сильнейшим предиктором неблагоприятного исхода при аффективных заболеваниях.

Клиническая интерпретация динамики гипертимий с нестабильным аффектом остается пока предметом дискуссии. С одной стороны, свойственные больным этой группы нестабильность настроения, стертые субдепрессивные и гипоманиакальные фазы, отмечающиеся у них уже с подросткового возраста, можно расценивать как проявления психопатологического (аффективного) диатеза [3]. С другой стороны, согласно воззрениям ведущих зарубежных исследователей аффективной патологии H. S. Akiskal и соавт. [5], подобные особенности характера являются признаками текущего с юности субсиндромального аффективного расстройства. В связи с этим нелишним будет отметить, что выделенные нами группы кардинально различаются и по упомянутым выше критериям функционирования, предложенным С. Doran [6] для различения гипертимии (темперамента — trait) и гипомании (субсиндромальной патологии — state).

К сожалению, небольшой объем выборки пока не позволяет делать однозначных выводов, и проблема требует дальнейшего изучения. Тем не менее, судя по всему, полученные данные указывают на правомерность выделения в пределах гипертимного РЛ двух полярных типологических вариантов: гипертимии как стойкой характерологической структуры и гипертимии как психопатологического (аффективного) диатеза<sup>8)</sup>. Это имеет существенное клиническое значение, поскольку уточняет долгосрочный прогноз гипертимии и перспективы возможного развития аффективного заболевания. Таким образом, мы надеемся, что предложенная типология позволит дифференцировать подход к диагностике и прогнозу гипертимного РЛ.

<sup>8)</sup> Справедливости ради следует отметить, что сходное предположение ещё в 1949 г. высказывал немецкий исследователь Н. Mollweide[14], однако в то время эта идея не получила распространения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ганнушкин П. Б. Клиника психопатий, их статика, динамика и систематика. — М.: Медицинская книга. 2007. — 124 с.
2. Личко А. Е. Психопатии и акцентуации характера у подростков. Л.: Медицина, 1983. — 259 с.
3. Смулевич А. Б. Психопатология личности и коморбидных расстройств. — М.: МЕДпресс-информ, 2009. — 208 с.: ил.
4. Akiskal H. S., Bitar A. H., Puzantian V. R. et al. The nosological status of neurotic depression: A prospective three- to four-year follow-up examination in the light of the primary-secondary and the unipolar-bipolar dichotomies // Arch. Gen. Psychiatry. — 1978. — Vol. 35. — P. 756–766.
5. Akiskal H. S., Hirschfeld R. M. A., Yerevanian B. I. The Relationship of Personality to Affective Disorders: A Critical Review // Arch. Gen. Psychiatry. — 1983. — Vol. 40. — P. 801–810.
6. Doran C. M. The Hypomania Handbook: The Challenge of Elevated Mood, 2008. — 311 p.
7. Figueira M. L., Caeiro L., Ferro A. et al. Validation of the Temperament Evaluation of Memphis, Pisa, Paris and San Diego (TEMPS-A): Portuguese-Lisbon version // J. Affect. Disord. — 2008. — Vol. 111, № 2–3. — P. 193–203.
8. Fritze F., Ehrh U., Brieger P. Zum Konzept der Hyperthymie: Historische Entwicklung und aktuelle Aspekte // Fortschr. Neurol. Psychiat. — 2002. — Vol. 70. — P. 117–125.
9. Kraepelin E. Manic Depressive Insanity and Paranoia. — Edinburgh: E. & S. Livingstone, 1921. — 174 p.
10. Kraepelin E. Psychiatrie: Ein Lehrbuch für Studierende und Ärzte 5. Auflage. — Leipzig: Johann Ambrosius Barth, 1896. — 825 s.
11. Kretschmer E. Körperbau und Charakter. Untersuchungen zum Konstitutionsproblem und zur Lehre von den Temperamenten. — Berlin: Springer, 1921. — Vol. 192. — S.: Mit 31 Abb.; 4.
12. Leonhard K, Korff I, Schultz H. Die Temperamente in due Familien der Monopolaren und Bipolaren Phasischen Psychosen // Psychiatr. Neurol. — 1962. — Vol. 143. — P. 416–434.
13. Leonhard K. Akzentuierte Persönlichkeiten. 2. Auflage. — Berlin: Verlag Volk und Gesundheit, 1976. — 328 s.
14. Mollweide H. Psychopathologische Abgrenzung der hyperthymischen Psychopathie von der «chronischen Manie» bzw. Hypomanie // Archiv für Psychiatrie. — 1949. — Vol. 181. — P. 712–735.
15. Possl J., von Zerssen D. A case history analysis of the «manic type» and the «melancholic type» of premorbid personality in affectively ill patients // Eur. Arch. Psychiatry Neurol. Sci. — 1990. — Vol. 23. — P. 347–355.
16. Schneider K. Die psychopathischen Persönlichkeiten. 2., wesentlich veränd. — Aufl., Leipzig und Wien, 1928. — XI, 87 s.; 4.
17. Vahip S., Kesebir S., Alkan M. et al. Affective temperaments in clinically-well subjects in Turkey: initial psychometric data on the TEMPS-A // J. Affect. Disord. — 2005. — Vol. 85, № 1–2. — P. 113–125.
18. van Deventer J. Ein Fall von sanguinischer Minderwertigkeit // Allgemeine Zeitschrift für Psychiatrie. — 1895; vol. 55 — Vol. 51. — S. 550–578.
19. Vazquez G. H., Kahn C., Schiavo C. E., Goldchuk A. et al. Bipolar disorders and affective temperaments: a national family study testing the «endophenotype» and «subaffective» theses using the TEMPS-A Buenos Aires // J. Affect. Disord. — 2008. — Vol. 108, № 1–2. — P. 25–32.
20. Ziehen T. Zur Lehre von den psychopathischen Konstitutionen // Charite-Annalen. — 1905. — Vol. 29. — S. 279–300.

Волель Беатриса Альбертовна — Научный центр психического здоровья РАМН, Москва. E-mail: [beatrice.volel@gmail.com](mailto:beatrice.volel@gmail.com)

Пушкарев Дмитрий Федорович — Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва. E-mail: [starmilk@ya.ru](mailto:starmilk@ya.ru)

Нефедьева Илона Олеговна — Первый МГМУ им. И. М. Сеченова, Москва.

УДК 616.89: 519.24

## Эпидемиологические модели влияния социально-экономических факторов на показатели психического здоровья населения Российской Федерации в период 1992–2008 гг.

Митихина И. А., Митихин В. Г., Творогова Н. А., Ястребов В. С.

Научный центр психического здоровья РАМН

Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского



22

На основе системного, корреляционного и регрессионного анализа официальной медицинской и социально-экономической информации за период 1992–2008 гг. разработаны эпидемиологические модели, связывающие показатели болезненности и заболеваемости психическими расстройствами населения России с основными медико-демографическими и социально-экономическими факторами.

Разработанные модели могут быть использованы для оптимального планирования медико-социальных программ в области охраны психического здоровья населения, оперативного мониторинга психического здоровья населения, оптимального планирования структуры и деятельности российской системы психиатрической помощи.

**Ключевые слова:** психическое здоровье; моделирование; эпидемиология; мониторинг; социально-экономические факторы

Epidemiological models associating the indices of morbidity and prevalence of mental disorders among the Russian population with basic medical-demographic and socio-economic factors were developed on the basis of system, correlation, and regression analysis of the official medical and socio-economic information during 1992–2008.

The developed models can be used for optimal planning of medical-social programs for protection of mental health among the population, operative monitoring of mental health of the population, and optimal planning of the structure and activity of the Russian system of psychiatric help.

**Keywords:** mental health; modeling; epidemiology; monitoring; socio-economic factors

### ВВЕДЕНИЕ

В современных условиях все более отчетливо выявляется зависимость психического здоровья людей от социально-экономических факторов и условий жизни. *Концептуальные* оценки этой многофакторной зависимости в теоретическом плане нашли свое отражение в виде биопсихосоциальной модели психического здоровья [3; 25; 27]. Дальнейшее развитие этого подхода можно найти в целом ряде эпидемиологических работ, изучавших причинно-следственные связи влияния различных факторов на психическое здоровье на основе данных медико-социальных опросов и выборочных исследований [6–9; 14; 20]. В практическом плане результаты этих исследований нашли отражение в российской федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 годы)» [12]. Наряду с этим следует отметить отсутствие *количественных* моделей связи *официально* принятых показателей психического здоровья с социально-экономическими факторами жизни населения. Имеются в виду модели, разработанные на известных принципах математического моделирования и базирующиеся на системном и статистическом анализе данных, включающих официальную медико-демографическую

и социально-экономическую информацию об условиях жизни населения [8; 9; 22–23].

По данным Научного центра психического здоровья РАМН [21; 24; 28], общие экономические потери от психических расстройств весьма существенны и сопоставимы с потерями от сердечно-сосудистых и онкологических заболеваний. Однако без наличия количественных, доказательных (статистически надежных) эпидемиологических моделей невозможны оптимальное планирование соответствующих медико-социальных программ и мониторинг психического здоровья населения. Базовая оценка величины средних потерь трудового потенциала на протяжении жизни человека вследствие психических заболеваний составила 1,5–2 года [9], а общие потери за счет всех заболеваний в развитых странах равны 6–8 годам. Иными словами, потери вследствие психических заболеваний достигли 25% от потерь по всем заболеваниям. При этом следует учитывать, что современная демографическая ситуация в России характеризуется кризисом депопуляции, весьма выраженной неравномерностью социально-экономического развития, поэтому рассматриваемые проблемы требуют специального исследования [8; 23].

На уровне концептуальных оценок исследователи (например, [5; 15]) считают рассматриваемую зависимость психического здоровья от социально-экономических факторов общепризнанной, но отдельные количественные оценки [9; 21] этой зависимости отличаются в весьма широких пределах. Можно напомнить, что точность статистических оценок определяется качеством исходного статистического материала, которое, в свою очередь, определяется национальными принципами учета и выявления больных [1; 11; 16; 18; 26]. В настоящей работе исследование строится на современных материалах официальной российской статистики [4; 13].

Хорошо известны недостатки официальной медицинской статистики, о которых написано достаточно много [16–18; 22], в частности, ее неполнота, подтвержденная эпидемиологическими исследованиями, постоянно выявляющими существенно более высокие уровни распространенности болезней, недостаточная детализация по половозрастным и клиническим признакам, отсутствие статистики от частнопрактикующих врачей, приватизированных и ведомственных лечебных учреждений.

Введение в будущем в официальную статистику такой важной биометрической (психогенетической) характеристики, как дактилоскопическая, поможет в решении многих проблем не только в социально-правовом аспекте, но прежде всего в медико-социальном. Клинические и эпидемиологические исследования в области психического здоровья на основе биопсихосоциальной модели перейдут на новый качественный уровень, что позволит решать важные задачи биологической терапии и медико-биологической профилактики на основе моделирования последствий неблагоприятных социально-эколого-экономических условий жизни, а также мониторинга психического здоровья населения.

В настоящее время официальная медицинская статистика продолжает оставаться тем фундаментом, на котором базируются вся организация системы здравоохранения, соответствующее государственное материальное обеспечение и все научные исследования динамики здоровья населения в зависимости от любых внешних по отношению к эпидемиологии факторов, таких как динамика уровня жизни, состояние среды обитания и пр.

**Цель исследования:** построение эпидемиологических регрессионных моделей связи

между показателями болезненности и заболеваемости психическими расстройствами и основными социально-экономическими факторами, значимыми для населения России в период 1992–2008 гг.; количественная и качественная оценка влияния социально-экономических факторов на показатели болезненности и заболеваемости психическими расстройствами населения России в указанный период на основе полученных моделей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

*Материалом работы* послужили следующие данные:

- данные официальной государственной статистики о социально-экономическом положении в России в период 1992–2008 гг. [13];
- данные официальной российской медицинской статистики о контингентах лиц, имевших психические расстройства в период 1992–2008 гг. (использовались материалы известных сборников И. Я. Гуровича и соавт. [4], дополненные официальными материалами Государственного научного центра социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского).

Исходный общий список медико-демографических и социально-экономических факторов и показателей включает более 50 наименований, которые можно разбить на три группы. Первая — это демографические показатели: численность населения, рождаемость, смертность, миграция. Вторая группа показателей: а) показатели психического здоровья населения: болезненность и заболеваемость психическими расстройствами, показатели структуры психических расстройств; б) показатели ресурсов службы психического здоровья: численность врачей, число коек, число мест в ЛПУ, средняя длительность пребывания в стационаре, повторные госпитализации и т. д. Третью группу составляют социально-экономические показатели: государственные расходы на здравоохранение, доход на душу населения, индекс цен, отношение средней пенсии к среднему доходу, уровень безработицы, средняя продолжительность жизни, соотношение браков и разводов и т. п.

*Методы анализа данных:*

- на первом этапе с целью выявления потенциально значимых факторов для рассматриваемых показателей использовался корреляционный анализ;
- на втором этапе при построении моделей зависимости для рассматриваемых



показателей (с учетом мультиколлинеарных связей между факторами) использовался регрессионный анализ с оценкой значимости полученных моделей;

- все расчеты и статистические оценки выполнялись в среде *MS Excel*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### 1. Модели для показателей болезненности психическими расстройствами

Значения основных показателей болезненности психическими расстройствами для населения России в рассматриваемый период приводятся в *табл. 1*.

1.1. Для общего показателя болезненности ПР (психические расстройства) корреляционный анализ медико-демографических и социально-экономических факторов позволил установить следующий список значимых факторов (здесь и далее список приводится по убыванию абсолютной величины коэффициента корреляции) для показателя ПР:

$P_0$  — численность населения в млн человек ( $r = -0,96$ );  $P_s$  — число должностей психиатров на 100000 населения ( $r = 0,91$ );  $M_i$  — миграционный прирост в десятках

тысяч человек ( $r = -0,72$ );  $M_0$  — смертность населения на 1000 человек ( $r = 0,55$ ).

С помощью регрессионного анализа была построена линейная модель, связывающая показатель ПР с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,994$  (то есть объясняющая на 99,4% вариацию величины ПР):

$$Y_{\text{ПР}} = 928,630 - 5,235 P_0 +$$

$$+ 6,899 P_s - 0,096 M_i + 1,675 M_0 \quad (1)$$

На *рис. 1* приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений ПР и значений  $Y_{\text{ПР}}$  полученных по модели (1).

Комментарий к модели (1). Роль факторов:

а)  $P_0$  (численность населения) — этот фактор следует рассматривать в свете действия *принципа демографического императива* [8], который декларирует демографическую обусловленность многих явлений и процессов, изучаемых социально-экономическими науками, что использовалось нами в работе [23]. При этом необходимо выделить направленность влияния этого фактора (коэффициент фактора  $P_0$  в модели (1) отрицательный), что означает рост болезненности при депопуляции населения (на качественном уровне этот эффект можно интерпретировать как «стресс депопуляции»);

Таблица 1

Показатели болезненности психическими расстройствами в Российской Федерации в 1992–2008 гг. (на 10000 человек населения) (основные диагностические группы, ф. № 10)

Год	Психические расстройства (ПР) — всего	Психозы, состояния слабоумия (ПС)	Непсихотические психические расстройства (НПР)	Умственная отсталость (УО)
1992	242,94	75,52	106,41	61,01
1993	247,15	75,84	109,89	61,42
1994	250,65	74,54	115,41	60,69
1995	251,24	73,99	116,37	60,88
1996	258,26	74,87	121,70	61,69
1997	259,36	74,40	122,32	62,64
1998	264,71	74,64	125,84	64,24
1999	265,78	74,02	126,45	65,31
2000	271,66	74,16	130,64	66,86
2001	277,70	74,74	134,92	68,03
2002	283,80	75,52	139,61	68,67
2003	287,67	76,15	142,42	69,10
2004	292,95	76,09	147,26	69,60
2005	297,52	77,48	150,63	69,41
2006	298,39	77,90	151,69	68,79
2007	299,06	78,17	152,38	68,51
2008	297,65	77,84	152,06	67,75

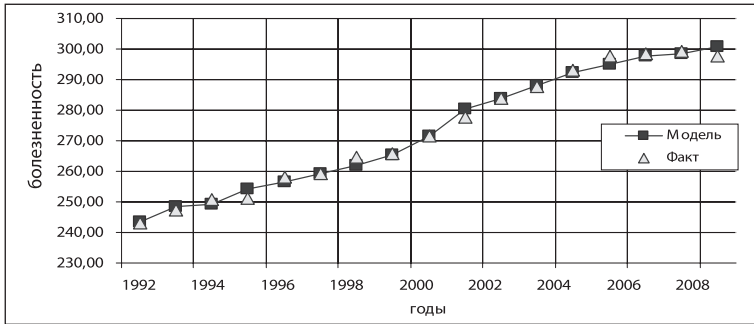


Рис. 1. Показатель болезненности психическими расстройствами в России в 1992-2008 гг. Факт и модель (на 10000 насел.)

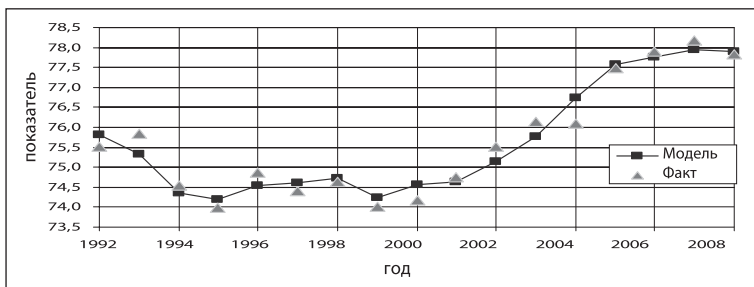


Рис. 2. Показатель болезненности ПС (психозы на 10000 населения) в России в период 1992-2008 гг. Факт и модель.

б) Ps (число должностей психиатров) — подчеркивает очевидную значимость психиатра в системе психиатрической помощи: выявление и терапия больных;

в) факторы Mi и Mo — соответствуют стрессовым факторам миграции и смертности;

г) уменьшение болезненности психическими расстройствами в рамках модели (1) возможно в первую очередь при росте численности населения (то есть при ослаблении «стресса депопуляции»).

1.2. Для показателя болезненности ПС (психозы) список значимых факторов:

Ро — численность населения в млн человек ( $r = -0,88$ ); Ab — доля вынужденных (по медико-социальным показаниям) абортотов (%) ( $r = -0,86$ ); Su — число суицидов на 10000 населения ( $r = -0,77$ ).

С помощью регрессионного анализа была построена линейная модель, связывающая показатель ПС с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,951$ :

$$Y_{\text{ПС}} = 120,736 - 0,253 P_0 - 0,104 Ab - 1,498 Su \quad (2)$$

На рис. 2 приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений ПС и значений УПС, полученных по модели (2).

Комментарий к модели (2). Роль факторов:

а) Ро (численность населения) — подтверждает свою роль, как и в модели (1) («стресс депопуляции»);

б) факторы Ab и Su — соответствуют факторам, связанным с социальным стрессом. Величина Ab в свете последних исследований репродуктивного процесса в России [17] является индикатором здоровья женской популяции. Очевидно, что репродуктивные потери способствуют возникновению психотравмирующих ситуаций в популяции в целом. Содержательное описание потенциальных постабортных психических нарушений приводится в работе Я. А. Кочеткова [10].

Наконец, в связи с нарастающей «стрессонасыщенностью» современной жизни в контексте аффективных нарушений кроме проблемы депрессий актуализируется и проблема суицидов.

Оценивая показатели суицида в современной России [2], следует признать, что страна находится в состоянии чрезвычайной ситуации. Косвенным подтверждением этому может служить высокая корреляционная связь ( $r = 0,98$ ) между суицидальной и гомицидной активностью. Социально-политическая и экономическая нестабильность способствует формированию в популяции различных по степени выраженности вариантов социально-стрессовых расстройств, и это неизбежно сказывается на состоянии психического здоровья населения. С точки зрения клинической психиатрии представляются

очень важными модели оценки риска суицидального поведения в зависимости, в частности, от психического и соматического состояния больных, но такие модели следует строить на базе развернутой статистики, связанной с соответствующими психическими и соматическими заболеваниями.

В настоящей работе использовалась величина суицидов в общей популяции как статистический индикатор (фактор) популяционного социального стресса.

Завершая обсуждение влияния факторов  $A_b$  и  $S_u$  на величину показателя болезненности ПС (психозы), необходимо отметить направленность влияния этих факторов — соответствующие коэффициенты при  $A_b$  и  $S_u$  в модели (2) отрицательные. Качественная интерпретация этого факта весьма неприятна: популяция использует эти факторы в качестве «сравливающих клапанов» по отношению к показателю болезненности ПС.

в) уменьшение болезненности ПС в силу модели (2) возможно в первую очередь при росте численности населения (то есть при уменьшении «стресса депопуляции»).

1.3. Для показателя болезненности НПР (непсихотические психические расстройства) определен следующий список значимых факторов:

$P_0$  — численность населения в млн человек ( $r = -0,96$ );  $P_s$  — число должностей психиатров на 100000 населения ( $r = 0,92$ );  $M_0$  — смертность населения на 1000 человек ( $r = 0,55$ );

Линейная регрессионная модель, связывающая показатель НПР с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,995$  такова:

$$Y_{\text{НПР}} = 594,997 - 3,936 P_0 + 7,627 P_s + 1,053 M_0. \quad (3)$$

На рис. 3 приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений НПР и значений  $Y_{\text{НПР}}$ , полученных по модели (3).

Комментарий к модели (3). Роль факторов:

а)  $P_0$  (численность населения) — подтверждает свою роль, как и в моделях (1), (2) («стресс депопуляции»);

б)  $P_s$  (число должностей психиатров) — подтверждает значимость роли психиатра в системе психиатрической помощи: выявление и терапия больных;

в) фактор  $M_0$  — косвенно отражает социальный стресс.

г) уменьшение болезненности НПР в силу модели (3) возможно в первую

очередь при ослаблении «стресса депопуляции» и уменьшении смертности населения.

Если сравнивать величины показателей (табл. 1) для общей болезненности психическими расстройствами (ПР) и непсихотических расстройств (НПР), то в статистическом плане для рассматриваемого периода времени эти величины имеют сильную корреляционную связь ( $r = 0,998$ ) — то есть практически линейную. Из данных табл. 1 следует, что в рассматриваемый период доля непсихотических расстройств в общей диагностической структуре всех зарегистрированных психических расстройств монотонно возростала с 43,8% в 1992 году до 51,09% в 2008 году. Этот рост свидетельствует о том, пациенты стали меньше опасаться социальной стигматизации, связанной с обращением к психиатру, что им стало легче получить необходимую помощь, и в этом очевидный позитивный результат проведенных реформ здравоохранения. С другой стороны, уменьшение числа наблюдаемых больных психозами является веским основанием для расширения дальнейшей работы по совершенствованию правовой и организационной базы психиатрической службы. Очевидно, что современная ситуация создает предпосылки для того, чтобы больные с психозами оставались без наблюдения и помощи, а это может привести к нежелательным последствиям и для них, и для общества.

Соответствующая линейная регрессионная модель, связывающая величины показателей ПР и НПР, описывается надежным ( $R^2 = 0,9958$ ) соотношением (4):

$$P_R = 104,9136 + 1,2747 \text{ НПР}. \quad (4)$$

На рис. 4 приведена графическая иллюстрация соотношения (4), которое может быть использовано в целях оперативного прогноза значений ПР по значениям НПР.

1.4. Для показателя болезненности УО (умственная отсталость) имеем следующий список значимых факторов:

$Ch$  — младенческая смертность на 1000 человек ( $r = -0,88$ );  $M_i$  — миграционный прирост в десятках тысяч человек ( $r = -0,86$ );  $M_0$  — смертность населения на 1000 человек ( $r = 0,62$ ).

С помощью регрессионного анализа построена линейная модель, связывающая показатель УО с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,973$ :

$$Y_{\text{УО}} = 62,048 - 0,454 Ch - 0,074 M_i + 0,821 M_0 \quad (5)$$

На рис. 5 приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений

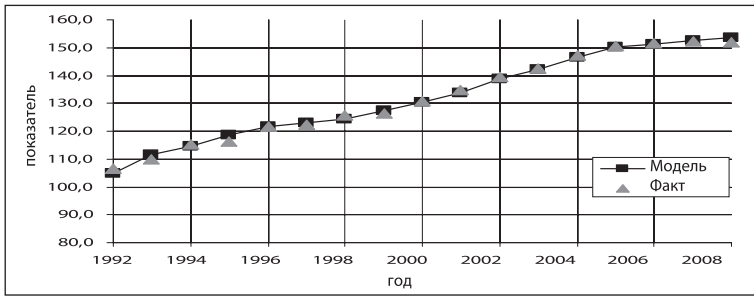


Рис. 3. Динамика не психотических расстройств (болезненность на 10000 населения) в России в 1992-2008 гг. Факт и модель.

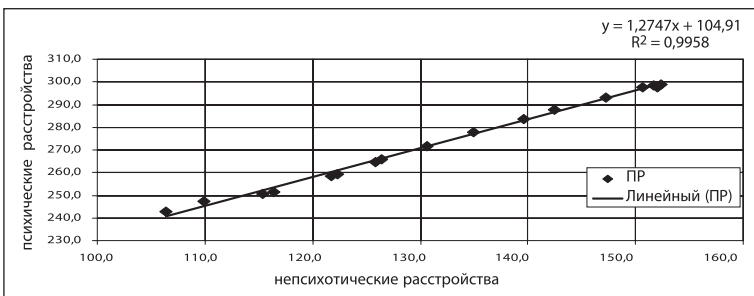


Рис. 4. Регрессионная модель связи для болезненности психическими расстройствами и не психотическими расстройствами (на 10000 населения) в России в период 1992-2008 гг.

показателя УО и значений  $У_{\text{ор}}$ , полученных по модели (5).

Комментарий к модели (5). Роль факторов:

а) фактор Ch — младенческая смертность — сильно коррелирует с фактором Po (численность населения) ( $r = 0,986$ ), поэтому его можно рассматривать (в российских условиях) как «стресс депопуляции»;

б) факторы Mi и Mo соответствуют разнонаправленным стрессовым факторам миграции и смертности.

г) уменьшение болезненности УО в силу модели (5) возможно в первую очередь при уменьшении младенческой смертности (то есть фактически при ослаблении «стресса депопуляции»).

II. Модели для показателей заболеваемости психическими расстройствами.

Значения показателей заболеваемости психическими расстройствами для населения России в рассматриваемый период приводятся в табл. 2.

2.1. Для общего показателя заболеваемости психическими расстройствами (ЗПР) имеем следующий список значимых факторов:

Pst — число должностей психотерапевтов на 100000 населения ( $r = 0,94$ ); Mo — смертность населения на 1000 человек ( $r = 0,72$ ); Pr — отношение средней пенсии к среднему доходу ( $r = -0,63$ ).

Линейная регрессионная модель, связывающая величину ЗПР с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,957$  такова:

$$У_{\text{зпр}} = 11,020 + 5,237 \text{ Pst} + 0,669 \text{ Mo} + 11,963 \text{ Pr}. \quad (6)$$

На рис. 6 приводится графическая иллюстрация совпадения фактических значений показателя ЗПР и значений  $У_{\text{зпр}}$ , полученных по модели (6).

Комментарий к модели (6). Роль факторов:

а) корреляционный анализ указывает также на высокую значимость ( $r = 0,91$ ) фактора Ps (число должностей психиатров). Однако большую значимость (не только с точки зрения статистики) фактора Pst (число должностей психотерапевтов) для рассматриваемой модели можно объяснить известными в населении опасениями стигматизации и постановки на психиатрический учет;

б) факторы Mo и Pr соответствуют стрессовым факторам смертности и финансовой неустроенности.

в) уменьшение заболеваемости в рамках модели (6) возможно в первую очередь при уменьшении смертности населения, а также при увеличении среднего дохода.

2.2. Для показателя заболеваемости: психозы и состояния слабоумия (ЗПС) — наиболее значимые факторы: Ps — число должностей психиатров на 100000

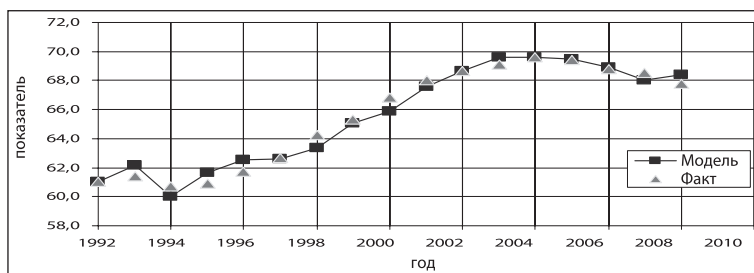


Рис. 5. Динамика показателя болезненности умственной отсталостью (на 10000 населения) в России в 1992-2008 гг. Факт и модель.

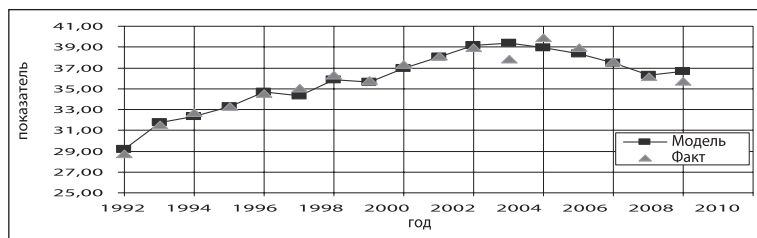


Рис. 6. Динамика впервые зарегистрированных психических расстройств (на 10000 населения) в России в 1992-2008 гг. Факт и модель.

Таблица 2

Заболеваемость психическими расстройствами в Российской Федерации в 1992–2008 гг. (число больных с впервые в жизни установленным диагнозом на 10000 человек населения)

Год	Психические расстройства (ЗПР) — всего	Психозы и состояния слабоумия (ЗПС)	Непсихотические психические расстройства (ЗНПР)	Умственная отсталость (ЗУО)
1992	28,76	4,52	20,57	3,67
1993	31,55	4,99	22,88	3,68
1994	32,69	5,27	23,72	3,70
1995	33,26	5,42	23,86	3,98
1996	34,52	5,51	24,86	4,15
1997	35,02	5,62	25,16	4,25
1998	36,27	5,84	26,01	4,42
1999	35,79	5,75	25,48	4,56
2000	37,35	6,00	26,70	4,65
2001	38,13	5,95	27,80	4,37
2002	38,93	6,30	28,46	4,16
2003	37,84	6,22	27,65	3,97
2004	39,89	6,49	29,74	3,66
2005	38,94	6,64	28,90	3,41
2006	37,63	6,70	27,72	3,20
2007	36,13	6,29	26,90	2,94
2008	35,70	6,07	26,85	2,77

населения ( $r = 0,95$ );  $M_o$  — смертность населения на 1000 человек ( $r = 0,67$ ). Линейная регрессионная модель, связывающая величину ЗПС с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,938$  такова:

$$Узпс = -3,330 + 0,594 Ps + 0,111 M_o. \quad (7)$$

На рис. 7 приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений показателя ЗПС и значений  $У_{зпс}$  полученных по модели (7).

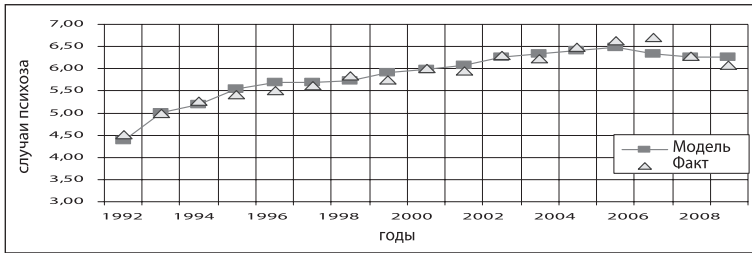


Рис. 7. Впервые случаи психоза. Россия 1992-2008 гг. Факт и модель (на 10000 населения)

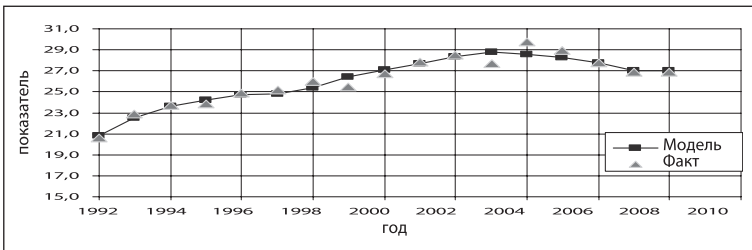


Рис. 8. Динамика непсихотических психических расстройств (заболеваемость на 10000 населения) в России в 1992-2008 гг. Факт и модель.

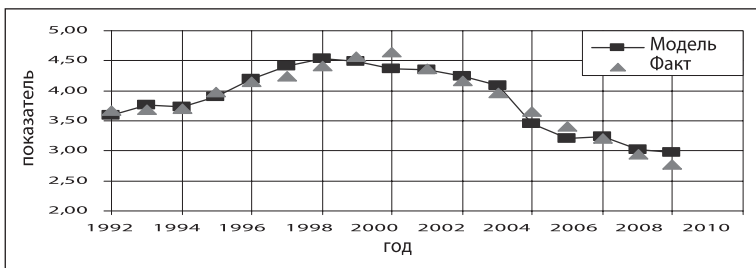


Рис. 9. Показатель случаев умственной отсталости (заболеваемость на 10000 населения) в России в 1992-2008 гг. Факт и модель.

Уменьшение заболеваемости в рамках модели (7) возможно в первую очередь при уменьшении смертности населения.

2.3. Для показателя заболеваемости: непсихотические психические расстройства (ЗНПР) — наиболее значимые факторы: Pst — число должностей психотерапевтов на 100000 населения ( $r = 0,94$ ); Mo — смертность населения на 1000 человек ( $r = 0,73$ ). Линейная регрессионная модель, связывающая величину ЗНПР с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,944$  такова:

$$Y_{\text{ЗНПР}} = 10,107 + 3,418 \text{ Pst} + 0,599 \text{ Mo.} \quad (8)$$

На рис. 8 приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений показателя ЗНПР и значений  $Y_{\text{ЗНПР}}$  полученных по модели (8).

Уменьшение заболеваемости в соответствии с моделью (8) возможно в первую очередь при уменьшении смертности населения.

2.4. Для показателя заболеваемости: умственная отсталость (ЗУО) — наиболее значимые факторы: Ab — доля вынужденных (по медико-социальным показаниям) абортных (%) ( $r = 0,97$ ); Min — отношение минимального прожиточного уровня к среднему доходу (%) ( $r = 0,90$ ). Линейная регрессионная модель, связывающая величину ЗУО с указанными факторами, с надежностью  $R^2 = 0,957$  такова:

$$Y_{\text{ЗУО}} = 9,254 + 0,805 \text{ Ab} + 0,208 \text{ Min.} \quad (9)$$

На рис. 9 приведена графическая иллюстрация совпадения фактических значений показателя ЗУО и значений  $Y_{\text{ЗУО}}$  полученных по данным модели (9).

Уменьшение заболеваемости в соответствии с моделью (9) возможно в первую очередь при уменьшении доли вынужденных абортных, а также при увеличении среднего дохода, то есть при улучшении социально-экономических условий жизни населения.

## ВЫВОДЫ

1. На основе системного, корреляционного и регрессионного анализа официальной медицинской и социально-экономической информации за период 1992–2008 гг. разработаны эпидемиологические модели, связывающие основные показатели болезненности и заболеваемости психическими расстройствами населения России с основными медико-демографическими и социально-экономическими факторами.

2. Получены количественные и качественные оценки значимости для психического здоровья населения России таких важнейших социально-экономических стресс-факторов, как *депопуляция населения, миграция, смертность, вынужденные аборт, суициды, средний доход*, а также ресурсных и кадровых показателей

деятельности службы психического здоровья.

3. Разработанные модели могут быть использованы для оптимального планирования медико-социальных программ в области охраны психического здоровья населения, оперативного мониторинга психического здоровья населения, оптимального планирования структуры и деятельности российской системы психиатрической помощи.

4. Предлагаемые модели и алгоритмы разработаны в среде *MS Excel*, допускают оперативную корректировку и могут быть использованы при разработке информационно-аналитических систем, в рамках которых должны решаться вопросы мониторинга и анализа деятельности социомедицинских служб и учреждений с целью повышения эффективности их работы и выбора оптимальных альтернатив развития.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Ануфриев А. К., Остроглазов В. Г. Пограничные психопатологические состояния в общемедицинской практике: Метод. рекомендации. — М.: ВЦПЗ, 1988. — С. 36–69.
2. Войцех В. Ф. Динамика и структура самоубийств в России // Соц. и клин. психиатрия. — 2006. — Т. 16, № 3. — С. 22–27.
3. Голдберг Д., Хаксли П. Распространенные психические расстройства: Биосоциальная модель; пер. с англ. — Киев: Сфера, 1999. — 255 с.
4. Гурович И. Я., Голланд В. Б., Сон И. М. и др. Психиатрические учреждения России: показатели деятельности (1999–2006 гг.). — М.: Медпрактика-М, 2007. — 571 с.
5. Дмитриева Т. Б. Принципы государственной политики в области формирования психического здоровья // Вестн. Неврол., психиатрии и нейрохирургии. — 2009. — № 9. — С. 40–45.
6. Дмитриева Т. Б. Факторы, оказывающие влияние на состояние психического здоровья населения России // Вестн. Неврол., психиатрии и нейрохирургии. — 2009. — № 11. — С. 16–21.
7. Жариков Н. М., Иванова А. Е., Юриков А. С. Факторы, влияющие на состояние и динамику психического здоровья населения // Журн. Невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1996. — № 3. — С. 79–87.
8. Капица С. П. Математическая модель роста населения мира // Математическое моделирование. — 1992. — № 4/6. — С. 65–79.
9. Киселев А. С., Жариков Н. М., Иванова А. Е., Яцков Л. П. Психическое здоровье населения. — Владивосток: изд-во Дальневост. ун-та, 1993. — 392 с.
10. Кочетков Я. А. К проблеме психических нарушений после аборта // Проблемы репродукции. — 2009. — № 2. — С. 24–29.
11. Остроглазов В. Г., Лисина М. А. Клинико-психопатологическая характеристика контингента психически больных, выявленных на терапевтическом участке // Журн. Невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1990. — № 12. — С. 47–51.
12. Постановление Правительства РФ от 10 мая 2007 г. № 280 «О федеральной целевой программе «Предупреждение и борьба с социально значимыми заболеваниями (2007–2011 гг.)».
13. Российский статистический ежегодник: Статсборник. — М.: Росстат, 2009. — 783 с.
14. Рутц В. Проблема содействия психическому здоровью во времена перемен // Соц. и клин. психиатрия. — 2007. — № 2. — С. 99–102.
15. Сарачено Б. Психическое здоровье: скудные ресурсы требуют новых парадигм // Психическое здоровье. — 2006. — № 1. — С. 8–10.
16. Смуглевич А. Б., Сыркин А. Л., Козырев В. Н. и др. Психосоматические расстройства. Концептуальные аспекты (клиника, эпидемиология, терапия, модели медицинской помощи) // Журн. неврол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1999. — № 4. — С. 4–16.
17. Суханова Л. П. Репродуктивный процесс в демографическом развитии России // Социальные аспекты здоровья населения. — 2009. — № 4. — URL: <http://vestnik.mednet.ru/>.
18. Чуркин А. А., Творогова Н. А. Основные результаты эксперимента по изменению принципов динамического наблюдения за лицами с психическими расстройствами // Журн. Невропатол. и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 1990. — № 11. — С. 74–77.
19. Чуркин А. А., Творогова Н. А. Общая характеристика заболеваний психи-

- ческими расстройствами населения Российской Федерации за 1993–2003 гг. Ч. 2 // Психическое здоровье. — 2006. — № 2. — С. 31–38.
20. Чуркин А. А., Михайлов В. И., Касимова Л. Н., Ревенко В. И. Взаимосвязь социальных и этнокультуральных факторов с уровнем психического здоровья городских жителей. Ч. 1–4 // Вестн. неврол., психиатрии и нейрохирургии. — 2009. — № 10. — С. 27–50; № 11, С. 22–44.
  21. Ястребов В. С. и др. Экономическая оценка последствий психических заболеваний: Метод. рекомендации. — М.: МАКС Пресс, 2009. — 32 с.
  22. Ястребов В. С., Митихин В. Г., Митихина И. А. Методологические основы решения проблем мониторинга и оценки деятельности психиатрических служб: национальный и международный аспекты // Журн. Неврол. и психиатрии. — 2004. — № 8. — С. 3–9.
  23. Ястребов В. С., Митихина И. А., Митихин В. Г. К методологии построения медико-демографических моделей для динамической оценки психического здоровья населения // Психиатрия. — 2008. — № 2. — С. 38–47.
  24. Chevchenko L. Reforms in Russian Psychiatry: Economic Aspect // XI World Congress of Psychiatry. — Hamburg. — 1999. — Vol. 2. — P. 186.
  25. Engel G. L. The need for a new medical model: A challenge for biomedicine // Science. — 1977. — Vol. 196. — P. 129–136.
  26. Lorant V., Croux C., Weich S. et al. Depression and socio-economic risk factors: 7-year longitudinal population study // Br. J. Psychiatry. — 2007. — Vol. 190. — P. 293–298.
  27. Pilgrim D. The biopsychosocial model in Anglo-American psychiatry: Past, present and future // J. Mental Health. — 2002. — Vol. 11, Issue 6. — P. 585–594.
  28. Tiganov A., Yastrebov V. Mental Health of the Russian Population // XI World Congress of Psychiatry. — Hamburg. — 1999. — Vol. 2. — P. 229.

**Ястребов Василий Степанович**

профессор, руководитель отдела моделей психиатрической службы НЦПЗ РАМН  
E-mail: mvg45@mail.ru



УДК 612.822.3 +616.89–008.484

## Динамика нейрофизиологических показателей при терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессии

32

Изнак А. Ф., Изнак Е. В., Корнилов В. В., Концевой В. А.  
 Научный центр психического здоровья РАМН, Москва



С целью выявления нейрофизиологических коррелятов депрессивных расстройств анализировали спектральные параметры фоновой ЭЭГ и латентные периоды (ЛП) сенсомоторных реакций у пациентов среднего и пожилого возраста (53–72 года) в процессе терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессивной реакции («реакции тяжелой утраты», F43.21 по МКБ-10).

На этапе выраженного улучшения клинического состояния у пациентов отмечена сложная перестройка пространственно-частотной структуры ритмов ЭЭГ в виде ЭЭГ-признаков повышения активности возбуждающих ретикулярных структур ствола с преимущественной активацией левой лобной области коры головного мозга, улучшения функционального состояния задних отделов коры, а также усиления тормозных процессов в лобных, центральных и височных зонах правого полушария. Кроме того, уменьшились средние значения ЛП простой сенсомоторной реакции и реакции двухальтернативного выбора, а также времени «центральной задержки» переработки информации.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о преимущественной роли передних отделов левого полушария в регуляции положительных, а правого полушария — в регуляции отрицательных эмоций. Они также подтверждают, что состояние депрессии ведет к снижению работоспособности за счет замедления как центральных процессов переработки информации и принятия решения, так и собственно моторных реакций, а также вследствие снижения устойчивости внимания. Результаты работы могут быть использованы для объективной оценки динамики функционального состояния головного мозга и когнитивных функций, эффективности терапии и прогноза профессиональной реабилитации больных с психогенно спровоцированной депрессией.

**Ключевые слова:** психогенная депрессивная реакция; ЭЭГ; сенсомоторные реакции; межполушарные отношения

Spectral parameters of background EEG as well as latencies of sensorimotor reactions have been analyzed in middle age and elderly patients (age 53–72) during the therapy of prolonged psychogenously provoked depressive reaction («severe loss reaction», F43.21 by ICD-10) with the aim to reveal neurophysiologic correlates of depressive disorders.

Sophisticated reorganization of EEG rhythms spatial-frequency structure has been occurred in patients at the stage of pronounced clinical improvement in the form of EEG signs of increase in activity of excitatory brain stem reticular structures with predominant activation of the left frontal cortical brain area, and of improvement of posterior cortical areas functional state, and of facilitation of inhibitory processes in frontal, central and temporal areas of the right hemisphere. Besides, the mean values of latencies of simple sensorimotor reaction, and of sensorimotor choice reaction, as well as the time of «central delay» of information processing have been decreased.

The data obtained are in good concordance with the modern views on predominant role of anterior left hemispheric areas in regulation of positive emotions, and of right hemisphere role in regulation of negative emotions. They also confirm that depressive state leads to decrease of workability because of slowing of both central processes of information processing and decision-making, and of motor reactions themselves, and because of decrease of attention stability. The results of the study may be used for objective assessment of the brain functional state, and of cognitive functions, and of therapeutical efficacy, as well as for prognosis of professional rehabilitation of patients with psychogenously provoked depression.

**Keywords:** psychogenous depressive reaction; EEG; sensorimotor reactions; interhemispheric relations

### ВВЕДЕНИЕ

Депрессия — это тяжелое системное расстройство, имеющее тенденцию к рецидивам и хроническому течению. Распространенность депрессий в населении, по данным разных авторов [11], достигает 17%, риск их развития в течение жизни — 16–17%. Депрессии сопровождаются нарушениями не только эмоциональных, но и двигательных и ряда когнитивных

функций, что создает проблемы снижения работоспособности и социальной адаптации пациентов, имеет неблагоприятные социально-психологические последствия. Согласно прогнозам экспертов Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ), уже к 2020 году депрессивные расстройства могут занять второе место в мире среди всех заболеваний (после сердечно-сосудистых)

по уровню смертности, инвалидизации, трудопотерям и экономическим последствиям [12]. Вследствие увеличения частоты и расширения списка психотравмирующих событий и ситуаций в жизни современного человека не последнюю роль в утяжелении социального и экономического бремени депрессии играют психогенно спровоцированные депрессивные реакции («реактивные» депрессии). В связи с этим изучение депрессий представляет собой актуальную медико-социальную проблему. Во всем мире ведутся интенсивные медико-биологические исследования мозговых механизмов депрессивных расстройств с целью выявления клинико-физиологических особенностей разных форм депрессий, оптимизации имеющихся и разработки перспективных методов их патогенетически обоснованной терапии, а также улучшения социальной и трудовой реабилитации пациентов.

Для объективной оценки исходного функционального состояния головного мозга и когнитивных функций при депрессии, а также в оценке их динамики в процессе лечения высокоинформативны и могут быть адекватно использованы такие неинвазивные инструментальные нейрофизиологические и психофизиологические методы, как количественная электроэнцефалография и анализ латентных периодов сенсомоторных реакций [2; 4; 6; 7].

**Целью** настоящего исследования было выявление нейрофизиологических коррелятов динамики функционального состояния головного мозга и некоторых когнитивных функций в процессе терапии затяжной психогенно спровоцированной депрессивной реакции с использованием клинических, нейрофизиологических и психофизиологических методов и показателей.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Исследование проводилось с соблюдением современных общепринятых норм биомедицинской этики.

В исследование было включено 25 пациентов (19 женщин, 6 мужчин, все правши) в возрасте 53–72 лет (средний возраст 66 лет). У всех больных состояние определялось затяжной (свыше 6 месяцев) психогенной депрессивной реакцией («реакцией тяжелой утраты») на смерть близких родственников (супруга/супруги, брата/сестры, взрослых детей), что отвечает критериям рубрики F43.21 по Международной

классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) [1].

Клиническую квалификацию состояния и лечение пациентов осуществлял младший научный сотрудник отдела по изучению проблем геронтологической психиатрии НЦПЗ РАМН В. В. Корнилов (руководитель отдела доктор медицинских наук, профессор В. А. Концевой).

Количественная оценка тяжести депрессивного состояния в динамике терапии производилась индивидуально для каждого больного с использованием шкалы Гамильтона для депрессии (HDRS-21) [10]. До начала терапии выраженность депрессии у разных пациентов варьировала от 12 до 30 баллов по HDRS-21 и в среднем составляла 21,2 балла.

В отношении нарушений когнитивных функций пациенты были достаточно сохранены. Оценка по шкале Mini-Mental State Examination (MMSE) [9] у 15 больных составляла от 28 до 30 баллов (что соответствует норме), у 10 пациентов — от 24 до 27 баллов (что соответствует мягкому когнитивному снижению), в среднем 27,2 балла.

Все пациенты проходили двукратное нейропсихофизиологическое обследование: первый раз — непосредственно перед началом курса терапии, второй раз — в конце курса лечения при отчетливом улучшении клинического состояния (через один — три месяца после начала терапии), перед выпиской из стационара и назначением поддерживающей терапии.

Нейропсихофизиологическое обследование проводилось старшим научным сотрудником, кандидатом биологических наук Е. В. Изнак на базе лаборатории нейрофизиологии НЦПЗ РАМН (заведующий лабораторией доктор биологических наук, профессор А. Ф. Изнак). Оно включало регистрацию и количественный спектральный анализ ЭЭГ, а также измерение латентных периодов (ЛП) простой сенсомоторной реакции и сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора.

Многоканальная запись ЭЭГ в отведениях: F7, F3, F4, F8, T3, C3, Cz, C4, T4, T5, P3, Pz, P4, T6, O1 и O2, относительно ушных референтов A1 и A2, узкополосный спектральный анализ ЭЭГ (в полосе 2–30 Гц с шагом 1,0 Гц) и топографическое картирование ЭЭГ осуществлялись с помощью аппаратно-программного комплекса «Нейро-КМ» (фирмы «Статокин», Россия) и компьютерной программы *BrainSys* (автор А. А. Митрофанов) [6]. ЭЭГ записывалась

в состояниях спокойного бодрствования с закрытыми (фон) и открытыми глазами, а также во время ритмической фотостимуляции (с частотами 3, 4, 6, 8, 9, 10, 11, 12, 15 и 18 Гц) и гипервентиляционной пробы (в течение 3 минут).

При анализе ЭЭГ усреднялось не менее 30 двухсекундных безартефактных эпох фоновой ЭЭГ и для каждого из 16 монополярных отведений вычислялись усредненные значения спектральной мощности (СпМ) в следующих узких частотных поддиапазонах: дельта (2–4 Гц), тета-1 (4–6 Гц), тета-2 (6–8 Гц), альфа-1 (8–9 Гц), альфа-2 (9–11 Гц), альфа-2 (11–13 Гц), бета-1 (13–20 Гц), бета-2 (20–30 Гц).

Измерение ЛП сенсомоторных реакций в ситуации избирательного внимания и двухальтернативного выбора осуществлялось с помощью того же аппаратно-программного комплекса. Пациент при этом находился в состоянии бодрствования с закрытыми глазами. Значимые слуховые стимулы (тоновые посылки с частотой 2000 Гц, громкостью 70 дБ и длительностью 50 мс) предъявлялись бинаурально с вероятностью 30% и, согласно инструкции, требовали от пациента как можно более быстрого короткого нажатия («клика») на клавишу компьютерной «мыши».

Незначимые слуховые стимулы (тоновые посылки с частотой 1000 Гц, громкостью 70 дБ и длительностью 50 мс) предъявлялись бинаурально с вероятностью 70% и по инструкции не требовали двигательной реакции. Значимые и незначимые слуховые стимулы предъявлялись автоматически в случайном порядке. Межстимульный интервал в среднем составлял 2 секунды и для исключения выработки у пациентов условной двигательной реакции на время варьировал в пределах  $\pm 15\%$  (от 1700 до 2300 мс). Всего предъявлялось 140–150 стимулов, и после отбора безартефактных эпох автоматически измерялись среднее значение и дисперсия ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора (нажатия на клавишу «мыши» в ответ на предъявление значимого стимула). Для измерения ЛП простой сенсомоторной реакции сеанс фотостимуляции повторялся, но по новой инструкции пациент должен был как можно быстрее нажимать на клавишу «мыши» в ответ на оба звуковых сигнала (с частотой и 1000, и 2000 Гц).

Нейрофизиологические и психофизиологические данные, полученные до начала курса терапии, сравнивались с нормативными значениями для соответствующего

возраста и с аналогичными данными, полученными у тех же пациентов при втором обследовании в конце лечебного периода. Кроме того, методом ранговой корреляции Спирмена проводился корреляционный анализ комплекса нейрофизиологических, психофизиологических и количественных клинических показателей. Статистическая обработка осуществлялась с использованием пакетов программ *Statistica* для *Windows*, *v. 6.0* и *SPSS*.

## РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

### Клиническая оценка эффективности терапии

Исходные значения тяжести депрессии у исследованных больных варьировали от 12 до 30 баллов по шкале HDRS-21 (в среднем по группе 21,2 балла). В конце курса лечения у всех пациентов отмечено выраженное улучшение клинического состояния, что количественно отразилось в виде уменьшения суммы баллов по HDRS-21 в среднем на 17,0 балла (средний по группе балл HDRS-21 после курса терапии равен 4,2). При этом у 21 пациента значения HDRS-21 стали меньше 7 баллов (от 0 до 6), то есть вышли на уровень нормы, у 4 больных приблизились к границе нормы (9–12 баллов по HDRS-21).

### Динамика ЭЭГ в процессе терапии

При выраженном улучшении клинического состояния у пациентов к концу курса терапии отмечена сложная перестройка пространственно-частотной структуры ритмов ЭЭГ.

В большинстве областей коры (в лобных, центральных, теменных и затылочных зонах) достоверно увеличились средние значения спектральной мощности (СпМ) бета-активности, что отражает повышение активности возбуждающих ретикулярных структур ствола мозга. При этом наибольшее увеличение СпМ бета-1 и бета-2 частотных поддиапазонов отмечалось в левой лобной области (в отведении F3; на 12,4% и 12,3% соответственно), тогда как в лобной зоне правого полушария (в отведении F4) увеличение СпМ было менее значительным и регистрировалось только в бета-2-поддиапазоне (на 6,2%). В центрально-теменных областях наблюдалось увеличение СпМ только бета-2-поддиапазона (на 5,6% в отведении С3, на 6,7% в отведении С4, на 6,7% в отведении Р3 и на 8,7% в отведении Р4). В затылочных отведениях отмечалось усиление СпМ

только бета-1-поддиапазона (на 9,6% в отведении O1 и на 5,2% в отведении O2).

В теменно-затылочных отведениях отмечены ЭЭГ-признаки улучшения функционального состояния задних отделов коры головного мозга. Так, в затылочных отведениях увеличилась СпМ альфа-2-поддиапазона (на 21,1% в O1 и на 15,6% в O2). Кроме того, произошла нормализация частоты теменно-затылочного альфа-ритма (в сторону некоторого ускорения) за счет уменьшения СпМ более низкочастотного альфа-1-поддиапазона (на 7,7% в P3, на 5,5% в P4, на 6,8% в O1 и на 6,6% в O2) при усилении более высокочастотного альфа-3-поддиапазона (на 23,2% в O1, на 23,1% в O2 и на 8,6% в P4).

В лобных, центральных и в меньшей степени в средневисочных отведениях отмечено увеличение средних значений спектральной мощности медленноволновой ЭЭГ-активности дельта- и тета-1-поддиапазона, что отражает усиление тормозных процессов в этих корковых зонах. При этом замедление ЭЭГ было более выражено в правом полушарии. Так, в правой лобной области (F4) отмечается заметное увеличение средних значений СпМ дельта- и тета-1-поддиапазона (на 23,7% и 77,0% соответственно) по сравнению с левой лобной зоной (F3; на 19,1% и 55,0% соответственно). В центральных областях наблюдается такое же межполушарное соотношение изменений медленноволновой активности. Так, в правой центральной зоне (C4) отмечалось увеличение СпМ дельта- и тета-1-активности на 27,6% и 65,0%, а в левой центральной зоне (C3) — на 23,2% и 50,2% соответственно.

Наиболее однозначно ЭЭГ-признаки снижения активации и усиления тормозных процессов проявились в височных областях коры, причем они также сильнее были выражены в правом полушарии. В правом средневисочном отведении (T4) СпМ дельта- и тета-1-активности увеличилась на 16,3% и 48%, а в левом средневисочном отведении (T3) — на 12,1% и 24,0% соответственно. Напротив, СпМ бета-активности в средневисочных отведениях обоих полушарий достоверно уменьшилась с сохранением таких же межполушарных отношений: СпМ бета-1-активности снизилась на 7,6% в отведении T3 и на 12,8% в отведении T4, а СпМ бета-2-активности уменьшилась на 14,9% в отведении T3 и на 26,6% в отведении T4 соответственно, что отражает большее снижение активации височных областей коры правого полушария.

Важно отметить, что общая динамика ЭЭГ-показателей в процессе терапии психогенной депрессии не сводится к приближению картины ЭЭГ к условной «норме» — альфа-типу ЭЭГ по [2]. Такие изменения ЭЭГ, однозначно отражающие улучшение функционального состояния коры головного мозга, отмечены только в теменно-затылочных областях, где действительно усиливался альфа-ритм в виде увеличения СпМ альфа-2-поддиапазона, и произошла нормализация частоты теменно-затылочного альфа-ритма (в сторону некоторого ускорения) за счет уменьшения СпМ низкочастотного альфа-1-поддиапазона при увеличении СпМ высокочастотного альфа-3-поддиапазона ЭЭГ.

В передних (лобно-центрально-височных) отделах коры, играющих важную роль в регуляции эмоций и подвергающихся значительным структурно-функциональным изменениям при депрессии [3; 5], с улучшением клинического состояния пациентов ассоциировался более сложный паттерн ЭЭГ. Он включал увеличение СпМ медленноволновой (дельта- и тета-1-) ЭЭГ-активности (сильнее выраженное в правом полушарии), что отражает усиление тормозных процессов. Логично предположить, что усиление процессов торможения в этих зонах должно иметь следствием уменьшение тяжести аффективного расстройства. Параллельно отмечались ЭЭГ-признаки повышенной активации лобных областей левого полушария в виде усиления бета-активности в этих зонах. Связь улучшения клинического состояния с описанными перестройками межполушарных отношений была подтверждена результатами корреляционного анализа.

Корреляционный анализ клинических и ЭЭГ данных показал, что до начала терапии суммарные оценки выраженности депрессии по шкале Гамильтона HDRS-21 достоверно положительно ( $p < 0,05$ ) коррелировали со значениями СпМ дельта-диапазона в лобно-центрально-височной области левого полушария (в отведениях F3, C3 и T3) и на уровне тенденции ( $0,05 < p < 0,06$ ) — со значениями СпМ тета-1-поддиапазона в этих же зонах.

На этапе выраженного улучшения клинического состояния структура корреляционных связей клинических и ЭЭГ данных изменилась. Теперь отмечались достоверно отличающиеся от нуля ( $p < 0,05$ ) отрицательные коэффициенты корреляции между суммарными оценками выраженности депрессии по шкале Гамильтона HDRS-21 и значениями СпМ тета-1- и тета-2-поддиапазона

во всех ЭЭГ-отведениях от правого полушария (F4, C4, T4, P4 и O1). Оценки степени улучшения клинического состояния производилась по разности между значениями суммы баллов по шкале HDRS-21 до начала и в конце курса терапии ( $\Delta$ HDRS-21). Эти показатели достоверно положительно ( $p < 0,05$ ) коррелировали со значениями СпМ тета-2-поддиапазона в лобно-центрально-височных зонах правого полушария (в отведениях F4, C4 и T4).

Таким образом, если до начала терапии степень выраженности депрессии у пациентов с «реакцией тяжелой утраты» ассоциировалась со сниженным функциональным состоянием передних отделов левого полушария и повышенной активацией правого полушария (особенно височных областей), то клиническое улучшение оказалось связанным с усилением тормозных процессов в правом полушарии (особенно в его лобно-центрально-височных зонах) и с активацией лобных областей левого полушария. Эти данные согласуются с современными представлениями о преимущественной роли передних отделов левого полушария в регуляции положительных эмоций, а правого полушария — в регуляции отрицательных эмоций [5; 8].

#### **Динамика латентных периодов сенсомоторных реакций**

До начала терапии средние значения ЛП простой сенсомоторной реакции у разных пациентов варьировали от 183 до 401 мс (в среднем по группе 280 мс), средние значения ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора варьировали от 306 до 539 мс (в среднем по группе 410 мс). Таким образом, время «центральной задержки» переработки информации до проведения лечения составило в среднем 130 мс.

На этапе выраженного улучшения клинического состояния у всех пациентов отмечалось уменьшение средних значений ЛП простой сенсомоторной реакции (разброс от 115 до 317 мс, в среднем по группе 220 мс, уменьшение на 60 мс) и ЛП сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора (разброс от 231 до 470 мс, в среднем по группе 340 мс, уменьшение на 70 мс). Среднее по группе значение времени «центральной задержки» переработки информации уменьшилось на 10 мс и составило 120 мс.

При этом значения ЛП сенсомоторных реакций и времени «центральной задержки» переработки информации, характеризующие скорость моторных и когнитивных процессов, а также значения дисперсии ЛП реакции двухальтернативного выбора, отражающие уровень устойчивости внимания,

как до начала терапии, так и на этапе выраженного клинического улучшения достоверно положительно коррелировали ( $p < 0,05$ ) с выраженностью депрессии (суммой баллов по шкале HDRS-21). Приведенные данные подтверждают, что состояние депрессии ведет к снижению работоспособности за счет замедления как когнитивных процессов переработки информации и принятия решения, так и собственно моторных реакций, а также вследствие снижения устойчивости внимания. В то же время улучшение клинического состояния пациентов на фоне терапии антидепрессантами повышает устойчивость внимания, ускоряет процессы принятия решения и сенсомоторные реакции.

#### **ЗАКЛЮЧЕНИЕ**

Результаты исследования показали, что у пациентов с затяжной психогенно спровоцированной депрессивной реакцией на этапе выраженного улучшения клинического состояния отмечается сложная перестройка пространственно-частотной структуры ритмов ЭЭГ в виде ЭЭГ-признаков повышения активности возбуждающих ретикулярных структур ствола с преимущественной активацией левой лобной области коры головного мозга. Показатели ЭЭГ свидетельствуют об улучшении функционального состояния задних отделов коры, а также об усилении тормозных процессов в лобных, центральных и височных зонах правого полушария. Кроме того, уменьшаются средние значения латентных периодов простой сенсомоторной реакции и сенсомоторной реакции двухальтернативного выбора, а также времени «центральной задержки» переработки информации.

Полученные данные согласуются с современными представлениями о преимущественной роли передних отделов левого полушария в регуляции положительных эмоций, а правого полушария — в регуляции отрицательных эмоций. Результаты исследования также подтверждают, что состояние депрессии ведет к снижению работоспособности за счет замедления как центральных процессов переработки информации и принятия решения, так и собственно моторных реакций, а также вследствие снижения устойчивости внимания.

Результаты работы могут быть использованы для объективной оценки динамики функционального состояния головного мозга и когнитивных функций, эффективности терапии и прогноза профессиональной реабилитации больных с психогенной депрессией.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Всемирная организация здравоохранения. МКБ-10/ICD-10. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств. Клинические описания и указания по диагностике (пер. на рус. яз. под ред. Ю. Л. Нуллера и С. Ю. Циркина). — СПб.: Оверлайд, 1994. — 300 с.
2. Жирмунская Е. А. Клиническая электроэнцефалография. — М.: Мэйби, 1991. — 77 с.
3. Изнак А. Ф. Нейрональная пластичность как один из аспектов патогенеза и терапии аффективных расстройств // Психиатрия и психофармакотерапия. — 2005. — Т. 7, № 1. — С. 24–27.
4. Изнак А. Ф. Инструментальные методы диагностики // Психиатрия: национальное руководство/Под ред. Т. Б. Дмитриевой, В. Н. Краснова, Н. Г. Незнанова и др.). — М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. — 1000 с. — Гл. 14. — С. 262–280.
5. Изнак А. Ф., Зозуля А. А. Нейробиологические основы депрессий // Депрессии в общей медицине: Руководство для врачей/Под ред. А. Б. Смулевича). — М.: Мед. информгентство, 2001. — С. 20–31.
6. Митрофанов А. А. Компьютерная система анализа и топографического картирования электрической активности мозга с нейрометрическим банком ЭЭГ-данных (описание и применение). — М., 2005. — 63 с.
7. American EEG Society. Guidelines for clinical EEG/EP studies // J. Clin. Neurophysiology. — 1993. — Suppl. — 48 p.
8. Flor-Henry P. Cerebral Basis of Psychopathology. — Boston, 1983. — 256 p.
9. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. Mini-Mental State Examination (MMSE) // J. Psychiatr. Res. — 1975. — № 12. — P. 189–198.
10. Hamilton M. Y. Psychopathology of depressions: quantitative aspects/ Psychopathology of depression. — Helsinki, 1980. — P. 201–205.
11. Kessler R. C., Berglund P., Demler O. et al. National Comorbidity Survey Replication. The epidemiology of major depressive disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication (NCS-R) // JAMA. — 2003. — Vol. 289. — P. 3095–3105.
12. Ustun B. T., Sartorius N. Mental Illness in General Practice: An International Study. — N. Y., 1995.

*Изнак Андрей Федорович — доктор биологических наук, профессор, заведующий лабораторией нейрофизиологии НЦПЗ РАМН; e-mail: iznak@inbox.ru*  
*Изнак Екатерина Вячеславовна — кандидат биологических наук, старший научный сотрудник лаборатории нейрофизиологии НЦПЗ РАМН;*  
*Корнилов Владимир Владимирович — младший научный сотрудник отдела по изучению проблем геронтологической психиатрии НЦПЗ РАМН;*  
*Концевой Виктор Анатольевич — доктор медицинских наук, профессор, руководитель отдела по изучению проблем геронтологической психиатрии НЦПЗ РАМН.*

УДК 001.891.32:616.89

## Наукометрический подход к оценке результатов научно-исследовательской деятельности

Трущелёв С. А.  
НЦПЗ РАМН

Государственный институт усовершенствования врачей МО РФ, Москва



38

По данным российского индекса научного цитирования, базирующегося на анализе информационного потока публикаций, установлено, что основной поток научных сообщений идет из ведущих психиатрических научно-исследовательских организаций. Этот наукометрический инструмент позволяет получить объективные количественные данные для исполнения функций управления научным коллективом, планирования его деятельности, а также контроля и анализа результатов.

**Ключевые слова:** наука; науковедение; наукометрия; медицина; психиатрия

According to Russian Science Citation Index, based on analysis of information flow of publications, found that the main stream of scientific reports is the leading mental health research organizations. This scientometric tool allows to obtain objective quantitative data to serve management of the scientific team, the planning of its activities, as well as monitoring and analysis of its results.

**Keywords:** science; scientometrics; medicine; psychiatry

**П**роблема изучения и оценки науки актуализируется выдвинутыми в последние годы задачами реформирования и оптимизацией применения научного потенциала. Наиболее важной и сложной процедурой в этом аспекте остается изучение продуктивности и результативности ученых [8].

Современная наука превратилась в производительную деятельность человека, в результате которой создается научная продукция — книги, статьи, научно-исследовательские и опытно-конструкторские разработки, алгоритмы и программы, патенты, диссертации и т. д. Систематизация результатов научно-исследовательской деятельности, выявление ее структурных закономерностей, распределение научного потенциала, прогноз развития конкретных направлений науки — важнейшие задачи управления наукой [3; 5].

Наукометрические исследования систематически ведутся со второй половины 1960-х годов. Основы наукометрии были заложены Ф. Гальтоном и Дж. Берналом. В то же время многие исследователи отмечают, что наукометрия как самостоятельная дисциплина выделилась в значительной степени благодаря работам В. В. Налимова и З. М. Мульченко. Значительный вклад в разработку основных положений и принципов теории учета, анализа и использования научного цитирования был сделан Ю. Гарфилдом [4; 7]. В психиатрии наукометрические исследования редки. Из отечественных современников в этой научной области необходимо отметить

работы А. В. Немцова, А. А. Бесчасного, Н. А. Зорина, М. М. Буркина, Г. В. Бурковского, из зарубежных — G. Lewison, B. G. Druss, R. Rajendram, S. Clement.

Важной методической проблемой мониторинга документопотока является обеспечение высокого качества инструментальной (процесс измерения, статистическая обработка результатов и их адекватная интерпретация). Информация, полученная в процессе исследования, должна быть обработана, структурирована и сформирована в виде баз данных [1; 7]. В мировом документопотоке научной информации наиболее известны два мощных международных индекса научного цитирования — Web of Science и Scopus. Первый — продукт Института научной информации США, — индексирует более 8700 периодических изданий, второй — продукт компании Elsevier, — мониторит более 15000 действующих журналов. В этих базах данных явно доминируют публикации на английском языке. Этот аспект не устраивает многих ученых и менеджеров науки, поэтому в разных странах и регионах (Евросоюз, Россия, Китай, Япония и т. д.) разработаны свои системы наукометрии.

В России с 2005 года активно развивается российский индекс научного цитирования (РИНЦ) [<http://www.elibrary.ru>]. Эта национальная информационно-аналитическая система аккумулирует более 2 млн публикаций, а также информацию о цитировании этих публикаций из более 2000 российских журналов. Она предназначена не только для оперативного обеспечения научных исследований актуальной

справочно-библиографической информацией, но и является мощным инструментом, позволяющим осуществлять оценку результативности и эффективности деятельности научно-исследовательских организаций, ученых, уровень научных журналов и т. д. Ожидается, что этот информационно-аналитический инструмент уже в ближайшем будущем предоставит возможность объективного сравнения отечественных журналов с лучшими зарубежными изданиями. РИНЦ имеет модуль статистики, который позволяет отслеживать запросы пользователей. Видя динамику обращений, можно понять, какие отечественные издания и публикации ученых становятся востребованными зарубежными коллегами.

При изучении базы данных РИНЦ появляется возможность получения сведений, отражающих продуктивность ведущих психиатрических научно-исследовательских учреждений. Актуальность развития наукометрических исследований в области психиатрии обусловлена ее особой социальной значимостью и необходимостью интенсификации научных исследований: растет заболеваемость, усиливается бремя психических болезней, психически больных часто подвергаются стигматизации, дискриминации и т. п. Чтобы снизить влияние этих негативных факторов, необходимо расширить поиск эффективных и научно обоснованных решений психиатрических проблем. В этом прежде всего следует опираться на научные разработки, продуктивность и результативность научных коллективов.

Постановлением Правительства Российской Федерации от 8 апреля 2009 г. № 312 «Об оценке результативности деятельности научных организаций, выполняющих научно-исследовательские, опытно-конструкторские и технологические работы гражданского назначения» утверждены Правила оценки результативности деятельности научных организаций. На основе установленных показателей научная организация будет отнесена к одной из следующих категорий: 1-я категория — научные организации, лидирующие в своей области; 2-я категория — стабильные научные организации, демонстрирующие удовлетворительную результативность; 3-я категория — научные организации, утратившие перспективы развития.

В связи с внедрением количественных подходов к оценке эффективности деятельности исследователей, качества научной продукции и выделенных на ее

осуществление ресурсов и средств необходима разработка наукометрических индикаторов. Для наукометрического анализа, объектом которого выступает научная область или научно-техническое направление, предпочтительно использовать базы данных о научной продукции (журнальные публикации, патенты, диссертации, зарегистрированные технологии, гранты, госконтракты и др.). Журнальные статьи как наиболее массовый вид публикаций представляют важнейший интерес для анализа масштабов, структуры и источников развития исследований. Патент — разновидность научно-технической литературы, которая, с одной стороны, имеет научную ценность, а с другой — позволяет определять появление новых технологических возможностей в той или иной области. Диссертация отражает этап квалификационного роста и суммарный вклад конкретного ученого, что важно при оценке кадрового потенциала развития области. Госконтракты и гранты научных фондов, которые получают научные коллективы и исследовательские проекты, характеризуют социальную и практическую значимость области применения [9].

Наукометрия как инструмент анализа информационного потока научных публикаций дает возможность определить продуктивность отдельных ученых, научных коллективов, регионов и стран путем подсчета суммарного количества публикаций, вышедших в ведущих научных журналах. Суммарный индекс цитирования позволяет оценить влияние конкретного ученого или организации на науку, что косвенно может свидетельствовать и о качестве проведенных научных исследований. Количественный анализ публикаций по различным тематикам и динамике их цитирования позволяет выявить наиболее актуальные или, напротив, теряющие свою актуальность научные направления [2].

Научное знание предстает как непрерывный поток инноваций, поэтому ее ядром является анализ процесса накопления. Вместо ориентации на построение единой, обобщенной системной теории (что свойственно классическому способу научного мышления) современная наука выдвигает на первый план проблемно-ориентированные исследования. Они направлены на достижение социально значимых целей или на решение задач, важных с позиций внутренней логики науки. В любом случае научные исследования сконцентрированы вокруг той или иной проблемы,



предполагают координацию деятельности ученых в соответствии с членением общей проблемы на подпроблемы разного ранга, сосредоточение на процедурах и методах их решения, на эвристическом (моделированном) статусе знания, открывающем новые горизонты проблем и нерешенных вопросов [6].

**Цель исследования** — изучение продуктивности ведущих психиатрических научно-исследовательских учреждений.

### МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Предмет исследования — продуктивность ведущих психиатрических научно-исследовательских учреждений. Объект исследования — совокупность научных публикаций в области психиатрии. Основные методы исследования — библиометрия, методы статистики (кластерный анализ, метод Вальда). Дизайн научно-исследовательской работы — одномоментное исследование. Информационный поиск проводили в базе данных «Научной электронной библиотеки» [<http://www.elibrary.ru>]. Результаты поиска вносили в специально разработанную формализованную карту.

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

«Научная электронная библиотека» — крупнейший российский информационный портал в области науки, технологии, медицины и образования. В ее базе данных по состоянию на 18.11.2009 число наименований журналов составило 28501, из них российских журналов — 5864, количество журналов по тематике «Медицина и здравоохранение» — 853. Такой ресурс позволяет привязывать ссылки не только к российским, но и зарубежным источникам. При анализе электронного ресурса этой библиотеки установлено, что общее число статей составляет 12312552, а общее число приставных ссылок — 30740 107.

По ключевому слову «психиатрия» найдено 1046 статей, из них 851 публикация ( $81,4 \pm 1,2\%$ ) исходит из пяти психиатрических научно-исследовательских организаций. Результаты анализа информационного потока индексированных публикаций сотрудников ведущих психиатрических научно-исследовательских учреждений представлены в *табл. 1*.

Обращает на себя внимание показатель общего числа публикаций. У всех организаций он небольшой. Скорее всего, он

Таблица 1

Показатели информационного потока публикаций ведущих психиатрических научно-исследовательских учреждений

Показатель	НЦПЗ РАМН	ГНЦ ССП	МНИИП	НИИПЗ СО РАМН	СПб НИПНИ
Общее число публикаций	213	210	147	176	105
Из них за последние 3 года (2006–2008)	138	180	138	171	79
Число авторов	156	124	59	69	39
Среднее число публикаций в расчете на одного автора	1,37	1,69	2,49	2,55	2,69
Суммарное число цитирований публикаций организации	101	80	50	20	15
Среднее число цитирований в расчете на одну статью	0,47	0,38	0,34	0,11	0,14
Число статей организации, процитированных хотя бы один раз	53	44	28	11	13
Число самоцитирований (ссылки на статьи сотрудников организации)	43	11	16	12	3

*Примечания:*

НЦПЗ РАМН — Научный центр психического здоровья Российской академии медицинских наук;

ГНЦ ССП — Государственный научный центр социальной и судебной психиатрии им. В. П. Сербского;

МНИИП — Московский научно-исследовательский институт психиатрии;

НИИПЗ СО РАМН — Научно-исследовательский институт психического здоровья Сибирского отделения Российской академии медицинских наук;

СПб НИПНИ — Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева.

не отражает реальное положение дел с общей публикационной активностью сотрудников этих организаций, однако показатель, рассчитанный на основе индексации журналов, можно считать близким к объективному, потому что он рассчитывается на основе публикаций, вошедших в перечень прежде всего рецензируемых журналов (по списку Высшей аттестационной комиссии).

По обобщенным данным РИНЦ, среднее число публикаций в расчете на одного автора составляет 2,74. К этому показателю приближаются показатели МНИИП, НИИПЗ СО РАМН и СПб НИПНИ (см. табл. 1).

Среднее число цитирований в расчете на одну статью значительно больше в НЦПЗ РАМН, ГНЦ ССП и МНИИП. Число статей организации, процитированных хотя бы один раз, показывает, что в НЦПЗ РАМН оно в среднем составляет 24,9%. Результаты анализа 95% доверительного интервала (ДИ) этого показателя, рассчитанного по методу Вальда, свидетельствует, о том, что он (19,1–30,7%) значительно ( $p < 0,05$ ) отличается от показателей НИИПЗ СО РАМН (2,7–9,8%) и СПб НИПНИ (6,1–18,7%).

Показатель количества ссылок на публикации сотрудников (самоцитирование организации) свидетельствует об авторитетности и важности коммуникаций внутри научного учреждения, взаимном научном интересе, развитии и устойчивости научной школы. 95% ДИ доли самоцитирований, рассчитанный по методу Вальда, показывает, что такими свойствами значимо обладает только НЦПЗ РАМН.

В целях обоснования управленческого решения необходимы обобщенные данные.

Для этого вполне пригоден метод кластерного анализа, который не только статистический метод, но и инструмент распределения объектов по кластерам в соответствии с определенными признаками. Кроме того, этот метод позволяет организовать наблюдаемые данные в наглядную структуру. Обобщив данные табл. 1, выясним эффективность научно-исследовательских учреждений и представим результаты в виде дендрограммы (см. рис.).

Группировка ведущих научно-исследовательских учреждений в области психиатрии в соответствии с показателями информационного потока публикаций

Обобщение показателей информационного потока публикаций позволяет выявить две группы ведущих научно-исследовательских учреждений в области психиатрии. В одну группу входят СПб НИПНИ, НИИ ПЗ СО РАМН и МНИИП, в другую — ГНЦ ССП и НЦПЗ РАМН. Однако среди всех организаций по усредненному показателю наименьшего разброса информации отличаются НИИ ПЗ СО РАМН и МНИИП. Скорее всего, по накопленным данным информационного ресурса «Научной электронной библиотеки», коллективы этих организаций можно считать наиболее продуктивными.

Наукометрический инструмент РИНЦ также можно использовать и для анализа публикационной активности отдельных ученых. Поскольку среднее число цитирований в расчете на одну статью значительно больше в НЦПЗ РАМН, то далее приведем некоторые показатели публикационной активности сотрудников этой научной

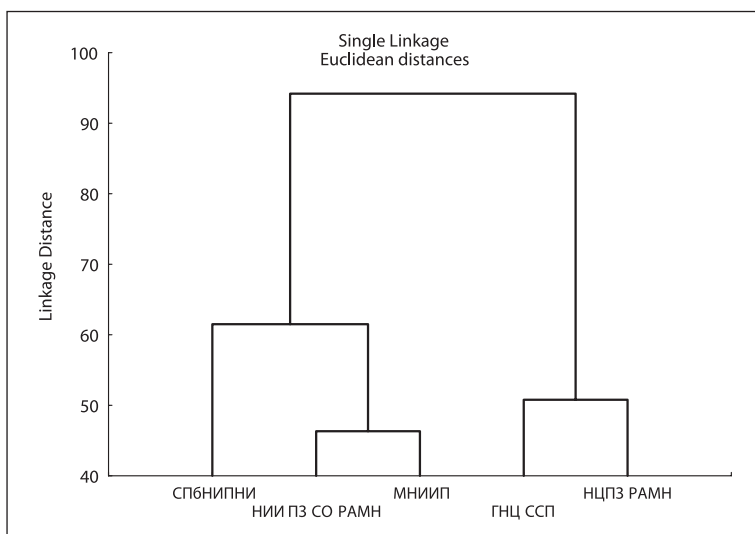


Рис. Группировка ведущих научно-исследовательских учреждений в области психиатрии в соответствии с показателями информационного потока публикаций

Таблица 2

Список основных авторов НЦПЗ РАМН с наибольшим количеством цитирований и публикаций

Автор	Число цитирований	Количество публикаций
Голимбет В. Е.	17	16
Бархатова А. Н.	15	12
Лебедева И. С.	9	12
Зозуля А. А.	16	11
Соколов О. Ю.	17	11
Алфимова М. В.	15	10
Кост Н. В.	12	10
Смулевич А. Б.	7	10
Ключник Т. П.	10	9
Коровайцева Г. И.	11	9

Таблица 3

Перечень публикаций сотрудников НЦПЗ РАМН с наибольшим количеством цитирований

Публикация	Количество цитирований
<b>Нейрофизиологические характеристики когнитивных функций у больных с первым приступом эндогенного психоза юношеского возраста</b> <i>Лебедева И. С., Каледа В. Г., Бархатова А. Н.</i> // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 2 (февраль). — С. 12–20	5
<b>Прогнозирование вспышек посттравматических стрессовых расстройств после масштабных актов терроризма</b> <i>Ястребов В. С., Боев Б. В.</i> // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 2 (февраль). — С. 35–42	5
<b>Роль опиоидных пептидов эндогенного происхождения и <math>\beta</math>-казоморфинов в питании детей первых месяцев жизни</b> <i>Михеева И. Г., Курасова О. Б., Верещагина Т. Г., Соколов О. Ю., Кост Н. В., Зозуля А. А.</i> // Вопросы детской диетологии. — 2004. — Т. 2, № 4. — С. 21–25	5
<b>The variation of aneuploidy frequency in the developing and adult human brain revealed by an interphase FISH study</b> <i>Yurov Y. B., Iourov I. Y., Monakhov V. V., Soloviev I. V., Vostrikov V. M., Versanova S. G.</i> // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. — 2005. — Vol. 53, № 3. — P. 385–390	5
<b>An approach for quantitative assessment of fluorescence in situ hybridization (FISH) signals for applied human molecular cytogenetics</b> <i>Iourov I. Y., Soloviev I. V., Versanova S. G., Monakhov V. V., Yurov Y. B.</i> // Journal of Histochemistry and Cytochemistry. — 2005. — Vol. 53, № 3. — P. 401–408	4
<b>Неманифестные этапы шизофрении — психопатология и терапия</b> <i>Смулевич А. Б.</i> // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, № 5 (май). — С. 4–10	4
<b>Маркеры эндотелиальной дисфункции при приступообразно-прогредиентной шизофрении</b> <i>Щербакова И. В., Каледа В. Г., Бархатова А. Н., Ключник Т. П.</i> // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2005. — Т. 105, № 3 (март). — С. 43–46	3
<b>Полиморфизм гена аполипопротеина e <i>арое</i> в популяциях России и сопредельных стран</b> <i>Боринская С. А., Кальпина Н. Р., Санина Е. Д., Кожекбаева Ж. М., Гупало Е. Ю., Гармаш И. В., Огурцов П. П., Паршукова О. Н., Бойко С. Г., Веселовский Е. М., Вершубская Г. Г., Козлов А. И., Розаев Е. И., Янковский Н. К.</i> // Генетика. — 2007. — Т. 43, № 10 (октябрь). — С. 1434–1440	3
<b>Равномерно меченные тритием пептиды в исследованиях по их биодegradации <i>in vivo</i> и <i>in vitro</i></b> <i>Золотарев Ю. А., Дадаян А. К., Долотов О. В., Козик В. С., Кост Н. В., Соколов О. Ю., Дорохова Е. М., Мешавкин В. К., Иноземцева Л. С., Габаева М. В. и др.</i> // Биоорганическая химия. — 2006. — Т. 32, № 2 (февраль). — С. 183–191	3
<b>Модулирующее влияние полиморфизма гена переносчика серотонина на особенности психической дезадаптации у родственников больных эндогенными психозами</b> <i>Алфимова М. В., Голимбет В. Е., Коровайцева Г. И., Лежейко Т. В., Абрамова Л. И., Каледа В. Т., Бархатова А. Н.</i> // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. — 2007. — Т. 107, № 1 (январь). — С. 46–52	3

организации (табл. 2), а также рейтинг наиболее цитируемых работ (табл. 3).

Наиболее распространенным показателем эффективности научной деятельности считаются данные о цитировании. Библиографические ссылки (цитирование) — показатель научной коммуникации. Они позволяют проследить ход развития научного результата, обрисовывают круг научной литературы, дают необходимые сведения о проблеме и контексте данной работы. Они придают труду исследователей достоверность. Цитирование представляет собой формальное и явное выражение связей между работами.

Показатель, близкий к цитированию, — сотрудничество с другими организациями.

Изучая этот аспект, мы установили, что НЦПЗ РАМН сотрудничает с другими научными и образовательными организациями, а также с учреждениями практического здравоохранения (табл. 4).

Навигационная система РИНЦ позволяет выявить пул основных периодических изданий, в которых публикуются ученые. Так, сотрудники НЦПЗ РАМН размещают свои научные сообщения в изданиях, показанных в табл. 5.

Изучая распределение публикаций, мы установили, что сотрудники НЦПЗ РАМН публикуются преимущественно в «Журнале неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова», ГНЦ ССП — в «Российском психиатрическом журнале», МНИИП — в журнале

**Таблица 4**

*Перечень публикаций сотрудников НЦПЗ РАМН с наибольшим количеством цитирований*

Организация	Число совместных публикаций
Институт молекулярной генетики РАН	5
Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова	5
Российский государственный медицинский университет	5
Московская медицинская академия им. И. М. Сеченова	3
Институт биоорганической химии им. М. М. Шемякина и Ю. А. Овчинникова РАН	2
Московский государственный медико-стоматологический университет	2
Российский университет дружбы народов	2
Городская клиническая больница №29 им. Н. Э. Баумана	1
Институт биохимической физики РАН	1

**Таблица 5**

*Перечень журналов (первые десять), в которых опубликованы научные сообщения сотрудников НЦПЗ РАМН*

№	Наименование издания	ИФ РИНЦ	Количество статей
1	Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова	0,234	60
2	Neuroscience and Behavioral Physiology	—	9
3	Bulletin of Experimental Biology and Medicine	—	9
4	Russian Journal of Genetics	—	8
5	Информационный бюллетень РФФИ	—	7
6	Медицинская генетика	0,167	7
7	Физиология человека	0,343	6
8	Сибирский вестник психиатрии и наркологии	0,030	6
9	Социальная и клиническая психиатрия	0,157	5
10	Бюллетень экспериментальной биологии и медицины	0,252	5

*Примечание.* ИФ РИНЦ — импакт-фактор издания (по данным российского индекса научного цитирования).

«Социальная и клиническая психиатрия», НИИПЗ СО РАМН — в журнале «Сибирский вестник психиатрии и наркологии», СПб НИПНИ — в журнале «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева». Казалось бы, это очевидный факт, но, с другой стороны, он становится институциональным маркером научной школы, направления, дисциплины. Созданный в древности как форма переписки в колледже, современный научный журнал стал пространством и хранителем дисциплинарно организованного знания.

### ВЫВОДЫ

Установлено, что в области психиатрии основной поток публикаций идет

из ведущих научных организаций. При этом в крупных организациях публикационная активность исследователей ниже, но индекс цитируемости их работ выше.

Показатели российского индекса научного цитирования позволяют оценить вал научной продукции в виде журнальных научных сообщений и определить публикационную активность сотрудников ведущих психиатрических научно-исследовательских учреждений.

Наукометрический подход к оценке научной продуктивности позволяет получить объективные количественные данные для эффективного исполнения функций управления научной деятельностью субъекта, планирования, контроля и анализа результатов его деятельности.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Бобков А. В., Каталажнова И. Н., Павлов И. В. Мониторинг научной деятельности научно-образовательной системы // Современные проблемы науки и образования [Электронный ресурс]. — 2009. — № 6. — Доступ: [http://www.science-education.ru/number\\_2009\\_06\\_2.html](http://www.science-education.ru/number_2009_06_2.html) (дата обращения 25.11.2009).
2. Бричковский В. И., Шереметьева А. А., Голубев А. М. Возможности использования индекса научного цитирования для повышения эффективности подготовки научных кадров высшей квалификации [Электронный ресурс] // Материалы международной научно-практической конференции «Инновации и подготовка научных кадров высшей квалификации в Республике Беларусь и за рубежом»/Под ред. И. В. Войтова. — Минск: ГУ «БелИСА», 2008. — 316 с. — Доступ: [http://www.belisa.org.by/ru/izd/other/Kadr2008/kadr08\\_48.html](http://www.belisa.org.by/ru/izd/other/Kadr2008/kadr08_48.html) (дата обращения 29.11.2009).
3. Документальный поток как показатель развития отрасли науки [Электронный ресурс]. — 2009. — Доступ: [http://edu.nstu.ru/courses/ibo/Dok\\_potoki.htm](http://edu.nstu.ru/courses/ibo/Dok_potoki.htm) (дата обращения 25.11.2009).
4. Кий М. И. Информационные ресурсы научных фондов и направления их использования: Автореф. дис.... канд. пед. наук: код спец. 05.25.03/М. И. Кий; Санкт-Петербургск. гос. ун-т культуры и искусств. — СПб., 2007. — 20 с.
5. Миндели Л. Э. Как сохранить российскую фундаментальную науку // Вестн. Рос. АН. 2002. — № 2. — С. 99–107.
6. Огурцов А. Наука и философия науки в современном обществе // Высшее образование в России. — 2008. — № 5. — С. 150–163.
7. Писляков В. В. Зачем создавать национальные индексы цитирования? // 13-я Международная конференция «Библиотеки и информационные ресурсы в современном мире науки, культуры, образования и бизнеса» (Судак, 10–18 июня 2006 г.). — М.: ГПНТБ России, 2006. — С. 127–130.
8. Редькина Н. С. Модель многоуровневого изучения результативности научных исследований [Электронный ресурс] // Материалы VII Всероссийской конференции молодых ученых по математическому моделированию и информационным технологиям (Красноярск 1–3 ноября 2006 г.). — Доступ: <http://www.nsc.ru/ws/YM2006/10617/Redkina.pdf> (дата обращения: 25.11.2009).
9. Терехов А. И., Терехов А. А. Перспективы развития приоритетных направлений фундаментальных исследований (на примере нанотехнологии) // Проблемы прогнозирования. — 2005. — № 1. — С. 131–148.

Трущелёв Сергей Андреевич, кандидат медицинских наук  
E-mail: [sat-geo@mail.ru](mailto:sat-geo@mail.ru)

УДК 616.89–008.46:613.98; 616.894–053.8

## Опыт клинического применения препарата Цераксон (цитиколин) в лечении синдрома мягкого когнитивного снижения

Гаврилова С. И., Федорова Я. Б., Гантман М. В., Калын Я. Б.  
НЦПЗ РАМН, Москва



45

В настоящей работе определялась эффективность и безопасность перорального приема препарата Цераксон (цитиколин) в дозе 1000 мг/сут в лечении нарушений когнитивного функционирования у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения. В исследование было включено 20 пациентов в возрасте от 50 до 90 лет. Применялись следующие методы исследования: клинический, психопатологический, психометрический и нейроинтраскопический. Результаты трехмесячного курса терапии Цераксоном (в виде питьевого раствора) у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа подтверждают полученные ранее данные об эффективности и безопасности применения этого препарата при лечении когнитивных нарушений у пожилых лиц без деменции.

**Ключевые слова:** синдром мягкого когнитивного снижения; болезнь Альцгеймера; лечение; Цераксон

In this paper the efficacy and safety of peroral administration of Ceraxone (citicoline) at a dosage of 1000 mg/day was determined in the treatment of decline in cognitive function in patients with mild cognitive impairment. A total of 20 patients aged 50–90 were included in this study. The clinical, psychopathological, psychometric, and neuroimaging methods were used. The results of a 3 month course of treatment with Ceraxone (in the form of drinking solutions) in patients with amnesic type of mild cognitive impairment syndrome confirm the data obtained earlier on the efficacy and safety of this medicine in the treatment of cognitive impairments in the elderly people without dementia.

**Keywords:** mild cognitive impairment syndrome; Alzheimer's disease; treatment; Ceraxone

В связи с продолжающимся ростом численности пациентов с болезнью Альцгеймера (БА) и многократным увеличением расходов на их содержание и лечение проблема разработки эффективной терапии этого заболевания приобретает в последние годы чрезвычайную актуальность. Поскольку лечение БА на стадии явных клинических проявлений позволяет достигать только временного и весьма умеренного терапевтического эффекта, поиск превентивных терапевтических подходов становится все более злободневной исследовательской задачей.

В настоящее время возможные методологии превентивной терапии БА, основанные на знании ее патогенетических механизмов, находятся в основном на стадии экспериментальных исследований (например, антиамилоидные стратегии, NGF-генная терапия) или на этапе разработки новых лекарственных средств, направленных на предотвращение или замедление развития нейродегенеративного процесса.

Вместе с тем все расширяющиеся благодаря достижениям нейронаук представления о ранних патогенетических событиях в развитии первичного нейродегенеративного процесса и полученные в ходе проспективных исследований данные об инициальных (доклинических) проявлениях БА

дали основания для определения возможных целей превентивного терапевтического вмешательства на самых ранних до манифестных стадиях болезни [4]. Установлено, что первые патогенетические события и морфологические проявления нейродегенерации альцгеймеровского типа становятся клинически явными не ранее чем через 10–15 лет, а диагноз БА может быть поставлен не ранее чем через 15–20 лет (а в действительности еще позднее) после начала нейродегенеративного процесса [10; 11].

В настоящее время установлено, что амнестический тип синдрома мягкого когнитивного снижения (mild cognitive impairment — MCI) представляет собой патологическое состояние субклинического уровня, имеющее высокий риск перехода в клиническую стадию БА на протяжении ближайших 3–5 лет, то есть предположительно может рассматриваться как клинически «немая» стадия развития БА [2; 4; 33; 21].

К настоящему времени сформулирована дефиниция синдрома MCI, который определяется наличием легких признаков ухудшения памяти и/или когнитивного снижения при отсутствии данных, подтверждающих диагноз деменции, и при исключении церебральных повреждений или системных заболеваний, которые могут быть ответственны за развитие когнитивного снижения.

Разработаны достаточно четкие операционные критерии диагностики синдрома МСИ и его типология [24].

В соответствии с соглашением международной исследовательской группы [24] диагностика синдрома МСИ основывается на совокупности следующих операциональных критериев: жалобы пациента на снижение памяти, подтверждаемые информантом из его ближайшего окружения, наличие объективно выявляемых в тестах признаков легкого когнитивного снижения; проявления когнитивного дефицита соответствуют 3 стадии по шкале GDS — Global Deterioration Scale [32] и оценке 0,5 по шкале CDR — Clinical Dementia Rating [27]; при этом повседневная деятельность пациента остается сохранной, хотя возможно легкое ухудшение в наиболее сложных видах бытовой или профессиональной активности.

По мнению специалистов [3; 5], именно когорты пожилых лиц с синдромом МСИ амнестического типа должны быть целевой популяцией для проведения клинических исследований эффективности предлагаемых методов превентивной терапии БА. В качестве одной из таких возможностей рассматривается применение препарата Цераксон.

Цераксон (цитиколин) — цитидин-5-дифосфохолин, CDP-холин (ЦДФ-холин) — является незаменимым предшественником фосфатидилхолина (лецитина), основного структурного компонента всех клеточных мембран, включая нейрональные мембраны. Структурная формула препарата цитидин-5-дифосфохолин, CDP-холин (ЦДФ-холин) во многом объясняет его многочисленные фармакологические эффекты, так как в ней присутствуют и нуклеотидная составляющая, и  $\text{CH}_3$ -группы, и двойные мостики связей, и многое другое [19; 1].

Фармакологические эффекты Цераксона изучались в многочисленных экспериментальных исследованиях, проводившихся *in vivo* и *in vitro* в различных странах в течение более чем 20 лет [26; 35; 30; 31; 7; 34].

К основным эффектам Цераксона относят: активацию биосинтеза фосфатидилхолина (цитидин-5-дифосфохолина); поддержание нормального уровня кардиолипина и сфингомиелина; прямое участие в синтезе ацетилхолина; стимуляцию синтеза глутатиона; ингибирование процессов перекисного окисления липидов; восстановление активности  $\text{Na}^+$ - $\text{K}^+$ -АТФ-азы; угнетение активности фосфолипазы А2; снижение глутаматиндуцированного апоптоза; активацию энергетических процессов в нейронах; активацию цитохромоксидаз

в митохондриях нейронов (нормализацию процессов тканевого дыхания). Указанные фармакологические эффекты позволили успешно применять цераксон для защиты и восстановления нервной ткани при ее ишемии вследствие нарушения мозгового кровообращения при инсультах, после черепно-мозговых травм, при дисциркуляторной энцефалопатии различного генеза.

Цераксон входит в стандарты лечения ишемического инсульта в ряде стран Европы [16–18] в связи с доказанными дозозависимыми эффектами в виде уменьшения зоны пенумбры. Он комплексно воздействует на ЦНС: оказывает поддерживающее и восстанавливающее (регенераторно-репаративное) структурное воздействие, оптимизирует метаболические и энергетические процессы и нейромедиаторный обмен, улучшает синаптическую передачу, тормозит каскадные процессы и уменьшает образование свободнорадикальных соединений. Цераксон рекомендован для применения на всех этапах лечения (включая острейший период) травмы головного мозга и инсульта. Наличие пероральной и парентеральной форм делает удобным использование препарата как в амбулаторной практике, так и у стационарных больных. Биологическая доступность препарата практически равна 100%. Будучи аналогом эндогенного цитиколина, препарат на 84% включается в обменные процессы, прежде всего в нервной ткани [6; 20].

Имеются доказательства того, что цитиколин влияет на отложение  $\beta$ -амилоида — нейротоксичного белка, который играет важную роль в патогенезе болезни Альцгеймера (БА). Доказано, что степень когнитивной дисфункции и нейродегенерации при экспериментальной БА пропорциональна накоплению  $\beta$ -амилоида [28; 29]. На модели БА было показано, что цитиколин уменьшает количество дегенерированных нейронов в гиппокампе крыс, нейродегенерация у которых была вызвана инъекцией  $\beta$ -амилоидного белка [8]. Высказываются предположения о том, что цитиколин может стимулировать регенерацию нейронов у пациентов с БА, но подтверждение этой гипотезы нуждается в целенаправленных клинических исследованиях.

В 1989 году А. Agnoli и соавт. [9] в двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании установили улучшение внимания и общей эффективности памяти при отсутствии изменений в организации когнитивной деятельности у лиц пожилого возраста, получавших цераксон (1000 мг/сут

или плацебо в течение 6 недель). Позднее, в 1996 году, Р. А. Spiers и соавт. [37] показали улучшение отсроченного повторения и логической памяти под влиянием Цераксона у пациентов со снижением памяти.

При изучении эффектов цитиколина у пациентов с БА пресенильного и сенильного типа, принимавших цитиколин в дозе 1000 мг в течение 1 месяца, установлено, что препарат снижает медленноволновую активность тета-диапазона в передневисочной области и улучшает церебральную гемодинамику, измеряемую возрастом скорости кровотока [14].

В двух слепых плацебо-контролируемых исследованиях, проводившихся у пациентов с мягкой и умеренной БА, продемонстрировано недостоверное улучшение когнитивных функций (по шкалам MMSE, ADAS-cog и CIBIC-plus) пациентов, получавших цитиколин, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо [12; 13].

Так как Цераксон (цитиколин) является лекарственным средством с доказанной эффективностью и безопасностью при лечении когнитивных нарушений у пожилых пациентов, представлялось целесообразным проанализировать эффективность и безопасность его применения у лиц пожилого возраста с синдромом МСИ.

**Целью** настоящего исследования было определение эффективности и безопасности перорального приема препарата Цераксон (цитиколин) в дозе 1000 мг/сут в лечении нарушений когнитивного функционирования у пациентов с синдромом МСИ.

**Критерии включения** в исследование были следующие:

1. женщины (в постменопаузальном периоде) и мужчины в возрасте от 50 до 90 лет;

2. оценка по шкале MMSE  $\geq 26$  баллов;

3. соответствие критериям диагностики синдрома МСИ [24]:

а) наличие жалоб больного на легкое снижение памяти, подтверждаемых информантом (обычно членом семьи), и объективно выявляемых признаков легких нарушений когнитивных функций (по крайней мере в тестах на исследование памяти и тех когнитивных сфер, которые обычно явно нарушаются при БА);

б) признаки когнитивного дефицита должны соответствовать 3-й стадии по шкале Global Deterioration Scale (GDS) [27] и оценке 0,5 по шкале Clinical Dementia Rating (CDR) [32];

в) **диагноз деменции не может быть поставлен;**

г) повседневная активность остается сохранной, хотя может быть легкое ухудшение в сложных и инструментальных видах повседневной и профессиональной деятельности;

4. оценка по шкале Хачински  $\leq 6$ ;

5. получение письменного информированного согласия пациента.

#### **Критерии исключения:**

1. диагноз деменции альцгеймеровского типа (по критериям DSM-IV, МКБ-10);

2. неврологические заболевания (врожденные и /или приобретенные метаболические энцефалопатии, токсические и лекарственные энцефалопатии, болезнь Паркинсона, мультиинфарктная деменция, инсульт, эпилепсия, инфекционные заболевания, демиелинизирующие и наследственно-дегенеративные заболевания ЦНС);

3. неопластические и /или травматические повреждения головного мозга;

4. системные заболевания;

5. психические заболевания;

6. тяжелая органная патология, злокачественные экстрацеребральные опухоли, ВИЧ-инфекция, сахарный диабет в стадии декомпенсации или другие эндокринные заболевания;

7. алкоголизм и /или лекарственная зависимость;

8. медикаментозная или иная интоксикация;

9. оценка  $> 18$  баллов по шкале Гамильтона для депрессии;

10. уровень систолического давления  $> 180$  мм рт. ст., диастолического  $> 90$  мм рт. ст.;

11. дефицит фолиевой кислоты и /или витамина  $B_{12}$ .

#### **МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В открытое неконтролируемое исследование было включено 20 пациентов в возрасте от 50 до 90 лет, соответствовавших критериям включения/исключения, в том числе 10 женщин (средний возраст  $70,0 \pm 2,6$  года) и 10 мужчин (средний возраст  $73,9 \pm 2,9$  года). К моменту начала терапии показатели когнитивного функционирования по шкале Mini-mental state examination — MMSE [23] у этих пациентов варьировались в диапазоне от 27 до 29 баллов (среднегрупповая оценка  $27,68 \pm 0,65$ ). Выраженность церебрально-сосудистой патологии по шкале Хачински у 19 пациентов составляла  $\leq 4$  баллов, у 1 больного — 5 баллов. Оценка симптомов депрессии по шкале депрессии Гамильтона



колебалась от 0 до 6 баллов. У всех пациентов, включенных в исследование, общая оценка когнитивного дефицита соответствовала 3-й стадии по шкале GDS [32] и 0,5 — по шкале CDR [27]. Исходные показатели когнитивного функционирования пациентов по другим шкалам и тестам приведены в *таблице*.

По данным МРТ-исследования головного мозга, у всех пациентов обнаружено умеренно или слабо выраженное расширение боковых желудочков и субарахноидальных пространств, у 7 человек были выявлены, кроме того, перивентрикулярные очаги сосудистой природы в белом веществе.

Пациенты получали питьевой раствор Цераксона (цитиколин) по 1000 мг в сутки в 2 приема в течение 90 дней.

Во время терапии Цераксоном пациенты не принимали препараты, оказывающее модулирующее действие на состояние когнитивных функций, в том числе ингибиторы ацетилхолинэстеразы, антагонисты NMDA-рецепторов, пептидные препараты, антиоксиданты, ноотропы, нейролептики или антидепрессанты.

Сопутствующая терапия по поводу острых или хронических соматических заболеваний, начатая до начала исследования, была продолжена в период исследования. Информация о сопутствующих лекарственных препаратах и процедурах (торговое название, дозировка или изменения дозировки, показание, дата начала, дата прекращения) заносилась в ИРК.

Оценка когнитивного функционирования пациентов в период лечения Цераксоном проводилась 3 раза: на исходном визите (0-й день), на промежуточном (45-й день) и на заключительном (90-й день) визите с использованием батареи психометрических тестов и шкал (*см. табл.*).

Клиническая эффективность препарата оценивалась в соответствии с изменением когнитивных и функциональных показателей по сравнению с оценкой до начала лечения по следующим психометрическим тестам и шкалам: мини-тест психического состояния — MMSE (Mini-Mental State Examination, M. F. Folstein и соавт., 1975); батарея лобной дисфункции — FAB (Frontal Assessment Battery, P. Dubois, 1999); тест рисования часов — CDT (Clock Drawing Test, H. Brodaty, 1997; K. Shulman, 1986; T. Sunderland, 1989); Бостонский тест называния — BNT (Boston Naming Test, E. H. Kaplan, H Goodglass и соавт., 1983); тесты «Звуковые ассоциации» и «Категориальные ассоциации» из шкалы деменции Маттиса — MDRS (Mattis Dementia Rating Scale, S. Mattis, 1976) и тест запоминания 10 слов (А. Р. Лурия, 1965).

Переносимость и безопасность терапии оценивалась по показателям витальных функций больных и на основании регистрации нежелательных явлений. Во время каждого визита пациентам проводилось измерение артериального давления, пульса и температуры тела. Артериальное давление и пульс измерялись после адаптации

Таблица

Терапевтическая динамика показателей когнитивного функционирования по тестам и шкалам у больных с синдромом MCI, леченных цераксоном ( $M \pm SD$ )

Шкалы и тесты	До лечения (N = 20)	45 дней (N = 19)	90 дней (N = 19)
MMSE, баллы	27,68 ± 0,65	28,26 ± 1,66	29,11 ± 0,50*
Тест рисования часов, баллов	8,79 ± 1,14	13,58 ± 1,22	9,68 ± 0,34*
<b>Субтесты шкалы Векслера</b>			
1. Звуковые ассоциации, баллов	13,74 ± 3,64	15,37 ± 3,59*	16,53 ± 3,10**
2. Категориальные ассоциации, баллов	15,84 ± 3,29	16,00 ± 4,68	17,32 ± 2,72
Батарея лобной дисфункции, баллов	12,90 ± 1,18	13,58 ± 1,22*	13,89 ± 0,83*
Бостонский тест называния, баллов	46,89 ± 4,25	50,53 ± 2,55*	52,05 ± 1,67**
<b>Тест «Воспроизведение 10 слов»</b>			
1. Немедленное воспроизведение, максимальное количество слов	7,11 ± 1,17	7,84 ± 1,18*	8,37 ± 0,88**
2. Отсроченное воспроизведение, максимальное количество слов	4,16 ± 2,25	4,89 ± 2,47*	5,37 ± 1,92**

\* Статистически достоверное различие —  $p < 0,05$  по сравнению с исходной оценкой.

\*\* Статистически достоверное различие —  $p < 0,05$  по сравнению с оценкой через 45 дней.

пациента к врачебному осмотру. Во время скринингового визита и на заключительном визите оценивались данные ЭКГ и лабораторных исследований.

Для статистической обработки результатов при оценке динамики показателей применялся критерий Уилкоксона. Различие считалось значимым при  $p < 0,05$ .

### РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Динамика среднегрупповых оценок выполнения когнитивных тестов уже на 45-й день приема Цераксона свидетельствовала о достоверной положительной реакции на лечение. По сравнению с исходными параметрами улучшились показатели следующих тестов: батарея лобной дисфункции, тест «Воспроизведение 10 слов» (как максимальное количество непосредственно воспроизведенных слов, так и отсроченное припоминание), субтест «Звуковые ассоциации» и Бостонский тест называния. Достоверное улучшение когнитивных показателей по этим шкалам сохранялось до окончания терапии. По следующим тестам: «Воспроизведение 10 слов» (непосредственное и отсроченное воспроизведение), субтест «Звуковые ассоциации», Бостонский тест называния оценки продолжали улучшаться с 45-го по 90-й день лечения. Оценки по шкалам MMSE и тесту рисования часов достоверно улучшились только к окончанию лечения. Оценки субтеста «Категориальные ассоциации» за период исследования значимо (критерий Уилкоксона) не изменились (см. табл.).

Следует отметить, что изменения по комплексным шкалам (MMSE, тест рисования часов) происходили позднее (только к окончанию исследования), чем по тестам, оценивающим отдельные когнитивные функции. По субтесту «Категориальные ассоциации», выполнение которого предположительно связано с функционированием височной доли [25] и результаты которого обычно снижаются при болезни Альцгеймера, но не при сосудистой деменции, достоверной динамики не наблюдалось [22].

По общему впечатлению самих пациентов, принимавших участие в исследовании, лечение цераксоном в течение 3 месяцев привело к существенному улучшению их общего состояния и самочувствия. Более половины пациентов отметили, что у них улучшилась память и концентрация внимания, появились бодрость и активность, улучшилось настроение, повысился интерес к работе и повседневным

видам деятельности. Одна из пациенток отметила, что Цераксон — это «лучшее лекарство» из тех, что она принимала по поводу расстройств памяти и что после его приема у нее появилась «уверенность в собственной памяти». Другая пациентка отметила уменьшение ощущения пошатывания при ходьбе. Двое пациентов признали, что им было удобно принимать препарат в растворе, и остались довольны приятным клубничным вкусом лекарства. Однако 8 пациентов не заметили субъективных изменений после курса терапии Цераксоном, хотя результаты выполнения тестов у большинства из них улучшились.

Таким образом, результаты трехмесячного курса терапии Цераксоном (в виде питьевого раствора в суточной дозе 1000 мг) у пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения амнестического типа подтверждают полученные ранее данные об эффективности применения этого препарата при лечении когнитивных нарушений у пожилых лиц без признаков деменции [37; 9]. Фармакологические свойства цитиколина, в частности, выявленная в экспериментальных исследованиях способность цитиколина стимулировать регенерацию нейронов [8], улучшать церебральный кровоток и мозговую активность, по-видимому, могут быть ответственны не только за немедленные симптоматические эффекты препарата, но и обуславливать более продолжительное (при условии долговременного лечения) нейропротективное воздействие, создающее «противодействие» прогрессирующему нейродегенеративного процесса.

### НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫЕ ЯВЛЕНИЯ ТЕРАПИИ ЦЕРАКСОНОМ

Нежелательные явления отмечались у 3 пациентов. По мнению исследователей, связь между нежелательными явлениями и приемом Цераксона являлась маловероятной у 1 больного, у которого на 78-й день приема исследуемого препарата отмечался гипертонический криз с подъемом АД до 200/120 мм рт. ст. на фоне крайне неблагоприятной экологической ситуации в городе. У 1 больного в течение первых 7 дней приема цераксона отмечалось многократное чихание вследствие раздражения слизистой оболочки полости носа в первые минуты приема препарата, но в последующем данное явление не повторялось. У одной пациентки наблюдалось обострение экземы рук на третий день приема цераксона, которое купировалось после отмены

препарата. Из-за аллергической реакции пациентка была исключена из исследования. Предположительно аллергическая реакция возникла в ответ не на действующее вещество, а на вкусовую добавку. По-видимому, питьевой раствор цераксона следует с осторожностью применять у лиц, страдающих аллергическими заболеваниями.

В целом переносимость трехмесячной терапии Цераксоном у исследованного контингента больных была хорошей. Возникшие в период лечения нежелательные явления представляли собой обострение ранее имевшихся соматических заболеваний, при этом у 2 пациентов возникшие нежелательные явления не имели прямой связи с проводившейся терапией и только в одном случае потребовалась отмена препарата. Серьезных нежелательных явлений не было ни у одного из участвовавших в исследовании пациентов.

Хорошая переносимость цитиколина, достоверно установленная в ряде

предшествующих исследований [15; 36], нашла подтверждение в данном исследовании.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, опыт клинического применения питьевого раствора Цераксона (1000 мг/сутки) в течение трехмесячного курса терапии свидетельствует о его несомненном клиническом эффекте в отношении когнитивных расстройств у пациентов с амнестическим типом синдрома МСИ. Полученные данные о клинической эффективности и хорошей переносимости препарата позволяют рекомендовать Цераксон для лечения синдрома мягкого когнитивного снижения. Вопрос об эффективности применения Цераксона в качестве средства долговременной превентивной терапии у лиц с высоким риском развития БА требует организации специальных проспективных двойных слепых плацебо-контролируемых исследований.

### ЛИТЕРАТУРА

1. Амчславский В.Г. Особенности мониторинга и интенсивной терапии критических состояний при острых церебральных повреждениях // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2009. — №7. — С. 48–61.
2. Гаврилова С.И. Фармакотерапия болезни Альцгеймера. — М.: Пульс, 2007. — С. 94–109.
3. Гаврилова С.И., Федорова Я.Б., Рощина И.Ф., Коровайцева Г.И. Прогноз мягкого когнитивного снижения (Mild cognitive impairment) по данным двухлетнего клинико-катамнестического исследования // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2007. — №1. — С. 4–10.
4. Гаврилова С.И., Кольхалов И.В., Федорова Я.Б. и др. Возможности превентивной терапии болезни Альцгеймера: результаты 3-летнего проспективного открытого сравнительного исследования эффективности и безопасности курсовой терапии церебролизином и кавинтоном у пожилых пациентов с синдромом мягкого когнитивного снижения // Журн. неврол. и психиат. им. С.С. Корсакова. — 2010. — №1. — С. 68–75.
5. Федорова Я.Б. Синдром мягкого когнитивного снижения (обзор литературы) // Научно-практический журнал «Психиатрия». — 2007. — №6. — С. 45–55.
6. Adibhatla R. M., Hatcher J. F., Dempsey R. J. Citicoline: neuroprotective mechanisms in cerebral ischemia // J. Neurochem. — 2002. — Vol. 80, № 1. — P. 12–23.
7. Adibhatla R. M., Hatcher J. F. Citicoline decreases phospholipase A2 stimulation and hydroxyl radical generation in transient cerebral ischemia // J. Neurosci. Res. — 2003. — Vol. 73. — P. 308–315.
8. Alvarez X. A., Sampedro C., Lozano R., Cacabelos R. Citicoline protects hippocampal neurons against apoptosis induced by brain beta-amyloid deposits plus cerebral hypoperfusion in rats // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 1999. — Vol. 21. — P. 535–540.
9. Agnoli A., Bruno G., Fioravanti M. et al. Therapeutic approach to senile memory impairment: a double-blind clinical trial with CDP choline // Alzheimer's Disease: Proceedings of the Fifth Meeting of the International Study Group on the Pharmacology of Memory Disorders Associated with Aging/Wurtman R. J., Corkin S., Growden J. H. (eds.). — Boston, MA: Birkhauser; 1989. — P. 649–654.
10. Braak H., Braak E. Demonstration of amyloid deposits and neurofibrillary changes in whole brain sections // Brain Pathol. — 1991. — №1. — P. 213–216.
11. Braak H., Braak E. Evolution of the neuropathology of Alzheimer's disease // Acta Neurol. Scand. Suppl. — 1996. — Vol. 165. — P. 3–12.
12. Caamao J., Gomez M. J., Franco A., Cacabelos R. Effects of CDP-choline on cognition and cerebral hemodynamics in patients with Alzheimer's disease // Methods Find Exp. Clin. Pharmacol. — 1994. — Vol. 16. — P. 211–218.
13. Cacabelos R., Alvarez X. A., Franco-Maside A. et al. Effect of CDP-choline on cognition and immune function in Alzheimer's disease and multi-infarct dementia // Ann N Y Acad Sci. — 1993. — №695. — P. 321–323.
14. Cacabelos R., Caamao J., Gomez M. J. et al. Therapeutic effects of CDP-choline in Alzheimer's disease. Ann N Y Acad Sci. — 1996. — №777. — P. 399–403.

15. *Cho H.J., Kim Y.J.* Efficacy and safety of oral citicoline in acute ischemic stroke: drug surveillance study in 4,191 cases // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 31, № 3. — P. 171–176.
16. *Clark W.M., Warach S.J., Pettigrew L.C. et al.* A randomized dose-response trial of citicoline in acute ischemic stroke patients. Citicoline Stroke Study Group // *Neurology.* — 1997. — Vol. 49. — P. 671–678.
17. *Clark W.M., Williams B.J., Selzer K.A. et al.* A randomized efficacy trial of citicoline in patients with acute ischemic stroke // *Stroke.* — 1999. — Vol. 30. — P. 2592–2597.
18. *Clark W.M., Wechsler L.R., Sabounjian L.A., Schwiderski U.E.* Citicoline Stroke Study Group. A phase III randomized efficacy trial of 2000 mg citicoline in acute ischemic stroke patients // *Neurology.* — 2001. — Vol. 57. — P. 1595–1602.
19. *Conant R., Schauss A.G.* Терапевтическое применение цитиколина при инсульте и когнитивных дисфункциях у пожилых пациентов // *Consilium medicum.* — 2008. — № 7. — С. 81–88.
20. *D'Orlando K.J., Sandage B.W. Jr.* Citicolone (CDP-choline): mechanisms of action and effects in ischemic brain injury // *Neurol. Res.* — 1995. — Vol. 17. — P. 281–284.
21. *Dubois B., Albert M.L.* Amnestic MCI or prodromal Alzheimer's disease // *Lancet Neurology.* — 2004. — № 3. — P. 246–248.
22. *Duff-Canning S.J., Leach L., Stuss D., Ngo L. et al.* Diagnostic utility of abbreviated fluency measures in Alzheimer disease and vascular dementia // *Neurology.* — 2004. — Vol. 62, № 4. — P. 556–562.
23. *Folstein M.F., Folstein S.E., McHugh P.R.* Mini-Mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // *J. Psych. Res.* — 1975. — № 2. — P. 189–198.
24. *Golomb J., Kluger A., Garrard P., Ferris S.* Clinician's Manual on Mild Cognitive Impairment. Science. — London: Press Ltd., 2001. — 56 p.
25. *Jones S., Laukka E.J., Bäckman L.* Differential verbal fluency deficits in the preclinical stages of Alzheimer's disease and vascular dementia // *Cortex.* — 2006. — Vol. 42, № 3. — P. 347–355.
26. *Lopez-Coviella I., Agut J., Savci V. et al.* Evidence that 5'-cytidinediphosphocholine can affect brain phospholipids composition by increasing choline and cytidine plasma levels // *J. Neurochem.* — 1995. — Vol. 65. — P. 889–894.
27. *Morris J.C.* The clinical dementia rating (CDR). Current version and scoring rules // *Neurology.* — 1993. — Vol. 43. — P. 2412–2414.
28. *Nitta A., Itoh A., Hasegawa T., Nabeshima T.* Betaamyloid protein-induced Alzheimer's disease animal model // *Neurosci. Lett.* — 1994. — Vol. 170. — P. 63–66.
29. *Nitta A., Fukuta T., Hasegawa T., Nabeshima T.* Continuous infusion of betaamyloid protein into the rat cerebral ventricle induces learning impairment and neuronal and morphological degeneration // *Jpn. J. Pharmacol.* — 1997. — Vol. 73. — P. 51–57.
30. *Reisberg B., Ferris S.H., de Leon M.J. et al.* The global deterioration scale (GDS). An instrument for the assessment of primary degenerative dementia // *Am. J. Psychiatry.* — 1982. — Vol. 139. — P. 1136–1139.
31. *Petersen R.C., Smith G.E., Waring S.C. et al.* Mild cognitive impairment: clinical characterization and outcome // *Arch. Neurol.* — 1999. — Vol. 56. — P. 303–308.
32. *Petkov V.D., Kehayov R.A. et al.* Effects of citidine diphosphate choline on rats with memory deficits // *Arzneimittelforschung.* — 1993. — Vol. 43. — S. 822–828.
33. *Plataras C., Tsakiris S., Angelogianni P.* Effect of CDP-choline on brain acetylcholinesterase and Na (+), K (+) — ATPase in adult rats // *Clin. Biochem.* — 2000. — Vol. 33. — P. 351–357.
34. *Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.* Does DPcholine modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 19, № 893. — P. 268–272.
35. *Rao A.M., Hatcher J.F., Dempsey R.J.* Does DPcholine modulate phospholipase activities after transient forebrain ischemia? // *Brain Res.* — 2001. — Vol. 893. — P. 268–272.
36. *Secades J.J., Lorenzo J.L.* Citicoline: pharmacological and clinical review, 2006 update // *Methods Find Exp. Clin. Pharmacol.* — 2006. — Vol. 28 Suppl. B. — P. 1–56.
37. *Spiers P.A., Myers D., Hochanadel G.S. et al.* Citicoline improves verbal memory in aging // *Arch. Neurol.* — 1996. — Vol. 53. — P. 441–448.

**Гаврилова Светлана Ивановна, руководитель отдела по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН, профессор, д. м. н.; e-mail: sigavrilova@yandex.ru**

**2. Федорова Яна Борисовна, старший научный сотрудник отдела по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН, к. м. н.; e-mail: ybfedorova@rambler.ru**

**3. Гантман Мария Владимировна, научный сотрудник отдела по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН; e-mail: hantman@mail.ru**

**4. Калын Ярослав Богданович, ведущий научный сотрудник отдела по изучению болезни Альцгеймера и ассоциированных с ней расстройств НЦПЗ РАМН, д. м. н.; e-mail: ybkalyn@yandex.ru**

УДК 616.89; 615.832.9; 615.851

**Врожденный иммунитет и болезнь Альцгеймера**

52

**Клюшник Т. П., Андросова Л. В., Дупин А. М.**  
**Научный центр психического здоровья РАМН, Москва**

В настоящем обзоре приведен анализ данных литературы по состоянию врожденного иммунитета при «нормальном», физиологическом старении, а также при болезни Альцгеймера (БА). Рассмотрены особенности реакций врожденного иммунитета при старении на периферии (кровенное русло) и в мозге. Проанализированы также новые подходы патогенетической терапии при БА.

**Ключевые слова:** врожденный иммунитет; старение; болезнь Альцгеймера

In the present review the analysis of data of the literature on innate immunity at “normal”, physiological ageing, and also at Alzheimer’s disease (AD) is presented. Characteristics of innate immunity at ageing in the blood channel and in the brain are examined. New approaches of pathogenetic therapy in AD are analysed as well.

**Keywords:** innate immunity; ageing; Alzheimer’s disease

Последнее десятилетие ознаменовалось возрастанием интереса к *врожденному иммунитету* и его роли при различных заболеваниях, в том числе и неинфекционной природы. Согласно современной концепции, врожденный иммунитет, который функционирует, опираясь на воспаление и фагоцитоз, формирует первую линию защиты не только против чужеродных антигенов инфекционной природы (вирусы, бактерии, грибы и т. д.), но также против аутоантигенов — продуктов деструкции собственных тканей организма. Кроме того, формирование специфического иммунного ответа (специфические антитела/аутоантитела) происходит при тесном взаимодействии врожденного и приобретенного иммунитета.

Показано, что старение ассоциировано со значительными изменениями во всех клетках врожденного иммунитета, включая моноциты/макрофаги, натуральные киллерные клетки (НК клетки), дендритные клетки (ДК), нейтрофилы. Эти изменения касаются как количества, так и особенностей функционирования этих клеток, следствием чего является нарушение цитокинового баланса, а также отклонения в содержании других гуморальных факторов [21–33].

Ассоциированные с возрастом изменения врожденного иммунитета определяют не только особенности течения инфекционных заболеваний у пожилых людей, но также вносят вклад в развитие таких заболеваний неинфекционной природы, как болезнь Альцгеймера, атеросклероз, некоторые формы рака.

Впервые на возможное участие врожденного иммунитета в патогенезе болезни Альцгеймера обратил внимание японский исследователь Акиута около 20 лет назад. По его мнению, аккумуляция бляшек и танглов в мозге больных является следствием неспособности микроглии, являющейся аналогом периферических макрофагов, к фагоцитозу. В связи с этим бляшки и танглы, активируя микроглию, рассматривались им в качестве факторов, поддерживающих хронические воспалительные реакции [4; 5]. В последующем другими авторами было показано, что воспалительные реакции, в которые вовлечены микроглия и астроциты, не являются иницирующим фактором болезни Альцгеймера, однако они вносят существенный вклад в прогрессирование этого заболевания [20; 42].

В настоящем обзоре приведен анализ данных литературы, в том числе результатов экспериментальных исследований, касающихся изменений врожденного иммунитета при «нормальном», физиологическом старении, а также при болезни Альцгеймера. Рассмотрены особенности реакций врожденного иммунитета при старении не только на периферии (кровенное русло), но также и в мозге, где роль иммуноцитов, как было сказано выше, выполняют микроглиальные клетки.

**МОНОЦИТЫ  
И МАКРОФАГИ/МИКРОГЛИЯ**

Макрофаги функционируют как «сенсоры» патогенов и играют ключевую роль как в инициации воспалительного ответа,

элиминации патогена, так и в репарации поврежденной ткани.

Воспалительный ответ инициируется при связывании инфекционного агента или эндогенного фактора с образ-распознающими рецепторами (pattern recognition receptors, PRR) на поверхности иммуноцитов (моноциты и макрофаги — в кровяном русле, микроглия — в мозге), важнейшими из которых являются толл-подобные рецепторы (toll-like receptor, TLR). Известно 12 разновидностей этих рецепторов, два из которых (TLR2 и TLR4) активируются не только при связывании инфекционного агента, но также при связывании ряда эндогенных молекул — продуктов деструкции собственных тканей организма [1; 9; 27; 28].

На клетках микроглии, помимо толл-подобных рецепторов, экспрессируются пуринергические рецепторы, которые также способны распознавать специфические эндогенные молекулы, образующиеся при деструкции клеток [15]. Еще один класс микроглиальных рецепторов, способных связывать эндогенные субстраты, включая и подвергнутые перекисному окислению липиды, и протеины, и апоптотические клетки — это так называемые рецепторы-мусорщики (scavenger receptors) [24; 25].

У молодых индивидов активация вышеперечисленных трех классов рецепторов к эндогенным лигандам мозговой ткани ведет к синтезу сигнальных молекул, контролирующих транскрипционные и посттранскрипционные процессы, запуская синтез медиаторов воспаления, таких как TNF $\alpha$ , интерлейкины IL-1 $\beta$ , IL-6, хемокины MCP-1. Эти агенты способны привлекению других клеток иммунной системы к очагу деструкции и развитию воспалительных реакций, носящих санационный (гомеостатический) характер и приводящих в конечном счете к репарации повреждения [28; 32].

Старение ассоциировано с дефектом функционирования толл-подобных рецепторов, который сопровождается избыточной продукцией провоспалительных цитокинов. Увеличенный уровень провоспалительных цитокинов в сыворотке крови пожилых людей рассматривается как маркер функциональной недостаточности иммунной системы, следствием которой является субклиническое воспаление, обозначаемое в литературе как возраст-ассоциированное воспаление (inflammaging). Это хроническое воспаление поддерживает развитие и прогрессирование возраст-ассоциированных

заболеваний и рядом авторов рассматривается в качестве продрома болезни Альцгеймера [19]. Субклиническое воспаление у пожилых людей может быть результатом хронической стимуляции клеток врожденного иммунитета продуктами деградации тканей и /или неспособностью иммунной системы к элиминации определенных патогенов [18; 33; 46].

В ряде исследований последних лет показана вовлеченность полиморфизма (вариантов) гена рецептора TLR4 в процессы старения и в патогенез возраст-ассоциированных заболеваний. Так, «провоспалительные» аллели TLR4 определяют неблагоприятный вариант старения, связанный с такими заболеваниями позднего возраста, как болезнь Альцгеймера, рак простаты, атеросклероз. Наличие в геноме «антивоспалительных» аллелей TLR4 ассоциировано с благоприятным физиологическим вариантом старения [7; 44].

В мозге, как было сказано выше, роль периферических макрофагов выполняет микроглия, основная функция которой заключается в поддержании внутримозгового гомеостаза. В физиологических условиях микроглия генерирует «фоновый уровень» провоспалительных цитокинов, а также нейротрофины. При активации микроглии в ответ на патоген или повреждение ткани запускается воспалительный ответ, который в конечном счете должен способствовать репарации. Однако при длительной персистенции инфекционного агента или эндогенного фактора (например, протеиновых агрегатов) может происходить срыв регуляторных механизмов, воспаление становится неконтролируемым и сопровождается продукцией нейротоксических факторов.

Считается, что эндогенным фактором при болезни Альцгеймера, активирующим микроглию через перечисленные выше рецепторы, является внеклеточный  $\beta$ -амилоид. На экспериментальной модели болезни Альцгеймера показано, что на начальных этапах заболевания активация микроглии играет защитную роль и препятствует образованию амилоидных бляшек. Однако, развитие заболевания сопровождается дисфункцией микроглии, заключающейся в 2,5-кратном повышении синтеза провоспалительных цитокинов IL-1 $\beta$  и TNF- $\alpha$ , а также в значительном (двукратном) снижении экспрессии рецепторов-мусорщиков, связывающих  $\beta$ -амилоид, снижении синтеза  $\beta$ -амилоид-деградирующих ферментов (инсулин-деградирующий, неприлизин, MMP9) [41; 45].

Предполагается, что повышенная продукция провоспалительных цитокинов в ответ на  $\beta$ -амилоид «угнетает» гены, вовлеченные в процесс его элиминации. Эта дисфункция микроглии способствует поддержанию воспалительных процессов в мозге и накоплению  $\beta$ -амилоида [41].

Выявлено также изменение морфологии микроглии при болезни Альцгеймера и астроглиоз в местах расположения сенильных бляшек. В постмортальном мозге больных обнаруживается повышенный уровень хемокинов, цитокинов и их рецепторов, включая IL-1 $\alpha$ , CXCR2, CCR3, CCR5 и TGF- $\beta$  [12].

Установлено, что периферические моноциты и макрофаги (в кровяном русле) у больных БА также обладают значительно сниженной фагоцитарной активностью в отношении  $\beta$ -амилоида по сравнению с моноцитами и макрофагами ровесников, не страдающих БА [13]. В экспериментах *in vitro* показано, что при стимуляции  $\beta$ -амилоидом макрофагов, полученных от здоровых пациентов пожилого возраста, происходит транспорт его в эндосомы и лизосомы и увеличивается транскрипционная активность генов MGAT-III (кодирует  $\beta$ -1,4-маннозил-гликопротеин-4- $\beta$ -N-ацетилглюкозамилтрансферазу) и толл-подобных рецепторов. В макрофагах пациентов с болезнью Альцгеймера этот транскрипционный процесс нарушен, что и определяет сниженную фагоцитарную активность  $\beta$ -амилоида [16]. На основе этих наблюдений были предприняты попытки создания ранних диагностических тестов болезни Альцгеймера, а также поиска препаратов, способных усилить процесс фагоцитоза через регуляцию транскрипции указанных генов. В частности, для ранней диагностики БА на основе метода проточной цитометрии разработан тест, позволяющий выявлять нарушение фагоцитоза  $\beta$ -амилоида. Этот тест оказался положительным в 94% случаев БА, в 60% случаев — при мягком когнитивном снижении и отрицательным — в 100% случаев здоровых пациентов аналогичного возраста [6].

О препаратах, способных усилить фагоцитоз  $\beta$ -амилоида, будет сказано ниже.

### НЕЙТРОФИЛЫ

Нейтрофилы являются важнейшими клетками врожденного иммунитета, которые играют главную роль в защите организма от инфекционных агентов. Исследованиями

последних лет показана их вовлеченность и в патогенез неинфекционных заболеваний нервной системы [26; 43].

Функции нейтрофилов многообразны, основные из них — хемотаксис, адгезия, фагоцитоз, секреция медиаторов воспаления, продукция литических ферментов и супероксида. Все эти функции нейтрофила обеспечивают быструю реакцию организма на внедрение бактериальной инфекции и поддержание гомеостаза внутренней среды. При развитии воспалительных реакций (в том числе и в мозге) нейтрофилы поступают из кровяного русла по градиенту концентрации хемотаксических факторов, всегда продуцируемых в очаге воспаления и /или деструкции ткани; происходит адгезия нейтрофилов на сосудистых эндотелиальных клетках, а также их выход за пределы сосудистой стенки. Нейтрофилы обладают большим набором антибиотических белков (протеолитических ферментов, цитотоксических соединений), содержащихся в клеточных гранулах, выброс которых во внеклеточное пространство (дегрануляция) осуществляется при воздействии различных стимулов экзогенной и эндогенной природы. Нейтрофилы являются также фагоцитирующими клетками, однако механизм фагоцитоза у них иной по сравнению с моноцитами и макрофагами. Ключевой рецептор на поверхности нейтрофилов, запускающий фагоцитоз — Fc $\gamma$ /CD16, связывает лиганды, опсонизированные иммуноглобулинами G, то есть иммунные комплексы. По классическим представлениям, такими лигандами являются разнообразные микробные антигены, однако вполне вероятно, что в качестве антигенов могут выступать и продукты деструкции собственных тканей организма, находящиеся в комплексе с физиологическими аутоантителами.

Существенного изменения хемотаксических и адгезивных функций нейтрофилов с возрастом не выявлено. В то же время фагоцитарная функция этих клеток существенно снижена. Механизм снижения фагоцитарной функции нейтрофилов с возрастом в настоящее время мало исследован, вместе с тем выявлено снижение экспрессии Fc $\gamma$ -рецепторов нейтрофилов у пожилых людей [11; 17; 47].

Предполагается, что нейтрофилы вовлечены в патогенез БА. Вероятно, они вносят свой вклад в увеличение уровня провоспалительных цитокинов, а также в снижение фагоцитоза, однако этот вопрос в настоящее время также остается малоизученным

[17]. В наших исследованиях выявлено снижение дегрануляционной активности нейтрофилов у пожилых людей по сравнению с молодыми субъектами, а также значительное снижение этой активности у больных БА по сравнению со здоровыми сверстниками (в печати).

### **НАТУРАЛЬНЫЕ КИЛЛЕРНЫЕ КЛЕТКИ (НК-КЛЕТКИ)**

Другими клеточными элементами, вовлеченными в воспалительный процесс, являются киллерные клетки. Основная функция киллерных клеток — выявлять и уничтожать собственные клетки организма с теми или иными нарушениями (опухолевые, пораженным вирусом клетки и т. д.).

У лиц пожилого возраста выявлено возрастание относительного и абсолютного количества НК клеток [8; 31] и наряду с этим дефицит их функциональной активности. Вероятно, увеличение количества НК клеток компенсирует снижение их цитотоксической активности [8; 10; 37].

Нет однозначных данных о состоянии НК-клеток при БА. Masera и соавт. выявили измененную по сравнению с соответствующим контролем цитотоксическую активность НК клеток больных БА с мягкими когнитивными нарушениями при стимуляции этих клеток различными биологическими стимулами (кортизол, ИЛ-2, интерферон гамма) *in vitro*, в то время как их спонтанная активность не отличалась от контрольной [30; 35]. Была выявлена отрицательная корреляция между индуцированной ИЛ-2 цитотоксической активностью НК-клеток и степенью снижения когнитивных функций у пациентов с болезнью Альцгеймера. Этими же авторами показано изменение как спонтанной, так и индуцированной ИЛ-2 цитотоксической активности НК-клеток больных деменцией альцгеймеровского типа по сравнению с контролем [38]. При БА наблюдается также увеличенный апоптоз НК-клеток [36].

### **ДЕНДРИТНЫЕ КЛЕТКИ (ДК)**

ДК — еще один клеточный элемент врожденного иммунитета. Эти клетки являются антиген-презентирующими, они осуществляют захват и переработку антигенов, а также секрецию различных цитокинов [2]. Относительно возрастных изменений в ДК единого мнения нет. Одни авторы считают, что ДК периферической крови пожилых людей функционально не повреждены [29;

39]. Другие авторы выявляют снижение функциональной активности этих клеток, что проявляется в снижении эффективности Т-клеточного ответа [3].

ДК вовлечены в воспалительный процесс при БА, внося свой вклад в избыточную продукцию интерлейкинов и других провоспалительных молекул [14].

Таким образом, при нормальном старении наблюдается изменение функциональной активности практически всех клеточных элементов врожденного иммунитета, которое еще более усугубляется при болезни Альцгеймера. В целом как в мозге, так и в кровяном русле наблюдается значительное увеличение продукции провоспалительных цитокинов и других медиаторов воспаления, а также существенное снижение фагоцитарной активности макрофагов и нейтрофилов. Эти изменения врожденного иммунитета при БА рассматриваются в настоящее время в качестве важнейшего механизма, который отвечает за прогрессирование этого заболевания.

### **НОВЫЕ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИЕ ПОДХОДЫ**

Выявленные дефекты врожденной иммунной системы при болезни Альцгеймера, а именно активация воспалительных реакций, а также сниженная фагоцитарная активность макрофагов, рассматриваются в качестве новых потенциальных терапевтических мишеней при БА.

В частности, в литературе дискутируется вопрос об эффективности применения нестероидных противовоспалительных препаратов (NSAIDs) 2-го поколения, являющихся селективными ингибиторами циклооксигеназы. Ретроспективные эпидемиологические исследования показали, что длительное применение NSAIDs снижает риск БА, вместе с тем проспективные клинические испытания не подтвердили этот результат [41].

Еще один класс соединений для нового терапевтического подхода при БА — каннабиноиды. Нейропротективные свойства экзогенных и эндогенных каннабиноидов описаны давно, однако только в последние годы расшифрованы молекулярные механизмы их действия. Показано, что они являются антагонистами глутамата и обладают антиоксидантными и противовоспалительными свойствами. И хотя в целом использование каннабиноидов часто связано с рядом практических и этических



проблем в плане их возможного злоупотребления, некоторые соединения конопля, в частности каннабидиол, в котором отсутствует психотропный эффект, представляется сегодня весьма перспективным агентом для возможного терапевтического использования при БА [40].

Как было отмечено выше, у здоровых индивидов в макрофагах, стимулированных  $\beta$ -амилоидом, увеличивается транскрипционная активность генов MGAT-3 и Toll-like-рецептора [6]. Именно этот молекулярный механизм нарушен у больных БА, следствием чего и является сниженный фагоцитоз, в том числе и  $\beta$ -амилоида. В связи с этим проводится поиск препаратов, способных к регуляции транскрипции этих генов. Cashman и соавт. [13] обнаружили, что бисметоксикуркумин (природный куркумин) — минорный компонент куркумы — усиливает *in vitro* фагоцитоз  $\beta$ -амилоида мононуклеарными клетками больных БА, увеличивая транскрипционную активность генов MGAT-3 и Toll-like-рецептора. На экспериментальной модели БА показано, что пероральное применение куркумина снижает отложение  $\beta$ -амилоида, а также гиперфосфорилирование тау-белков в мозге экспериментальных животных. Эффективным оказался и синтетический аналог этого

соединения, что делает его многообещающим для иммунотерапии БА.

Отметим, что куркумин имеет долгую историю использования в качестве традиционного лекарства в Азии. Многими исследованиями показано, что он обладает антиоксидантным, противовоспалительным и противоопухолевым свойствами. К настоящему времени выполнен ряд клинических исследований эффективности куркумина при терапии БА. В двух из них, выполненных в Китае и США, не было зарегистрировано никаких существенных различий в изменениях когнитивных функций между группами пациентов, принимавших куркумин или плацебо [23]. Результаты других исследований еще не опубликованы, поэтому в настоящее время вопрос об эффективности куркумина при БА остается открытым.

Рядом авторов высказывается предположение, что результаты клинических испытаний приведенных выше новых препаратов были разочаровывающими вследствие их использования у пациентов на поздних стадиях заболевания. Вероятно, эффективное лечение возможно лишь на ранних этапах, до появления клинических симптомов нейродегенерации [34].

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Лебедев К. А., Понякина И. Д. // Иммунология образраспознающих рецепторов (интегральная иммунология). — М.: Книжный дом «Либроком», 2009. — 256 с.
2. Макаренкова В. П., Кост Н. В., Щурин М. Р. Система дендритных клеток: роль в индукции иммунитета и в патогенезе инфекционных, аутоиммунных и онкологических заболеваний // Иммунология. — 2002. — Т. 23, № 2. — С. 68–76.
3. Agrawal A., Agrawal S., Gupta S. Dendritic cells in human aging // Exp. Gerontol. — 2007. — Vol. 42, № 5. — P. 421–426.
4. Akiyama H. Alzheimer's disease and the immune system response // Nippon Rinsho. — 1994. — Vol. 52, № 11. — P. 2990–2994.
5. Akiyama H., Barger S., Barnum S. et al. Inflammation and Alzheimer's disease // Neurobiol. Aging. — 2000. — Vol. 21, № 3. — P. 383–421.
6. Avagyan H., Goldenson B., Tse T. et al. Immune blood biomarkers of Alzheimer disease patients // J. Neuroimmunol. — 2009. — Vol. 210, № 1–2. — P. 67–72.
7. Balistreri C. R., Colonna-Romano G., Lio D. et al. TLR4 polymorphisms and aging: implications for the pathophysiology of age-related diseases // J. Clin. Immunol. — 2009. — Vol. 29, № 4. — P. 406–415.
8. Borrego F., Alonso M. C., Galiani M. D. et al. NK phenotypic markers and IL2 response in NK cells from elderly people // Exp. Gerontol. — 1999. — Vol. 34, № 2. — P. 253–265.
9. Buchanan M. M., Hutchinson M., Walkins L. R., Yin H. Toll-like receptor 4 in CNS pathologies // J. Neurochem. — 2010. — Vol. 114, № 1. — P. 13–27.
10. Bürkle A., Caselli G., Franceschi C. et al. Pathophysiology of ageing, longevity and age related diseases // Immunity & Ageing. — 2007. — № 4. — P. 4–11.
11. Butcher S., Chahel H., Lord J. M. Ageing and the neutrophil: no appetite for Killing? // Immunology. — 2000. — Vol. 100, № 4. — P. 411–416.
12. Cartier L., Hartley O., Dubois-Dauphin M., Krause K. H. Chemokine receptors in the central nervous system: role in brain inflammation and neurodegenerative diseases // Brain Res. Rev. — 2005. — Vol. 48, № 1. — P. 16–42.
13. Cashman J. R., Ghirmai S., Abel K. J., Fiala M. Immune defects in Alzheimer's disease: new medications development // BMC Neuroscience. — 2008. — Vol. 9, № 2. — P. 13–20.
14. Ciaramella A., Bizzoni F., Salani F. et al. Increased pro-inflammatory response by dendritic cells from patients with

- Alzheimer's disease // *J. Alzheimers Dis.* — 2010. — Vol. 19, № 2. — P. 559–572.
15. *Di Virgilio F., Ceruti S., Bramanti P., Abbraccio M.P.* Purinergic signaling in inflammation of the central nervous system // *Trends Neurosci.* — 2009. — Vol. 32, № 2. — P. 79–87.
  16. *Fiala M., Liu P.T., Espinosa-Jeffrey A. et al.* Innate immunity and transcription of MGAT-III and Toll-like receptors in Alzheimer's disease patients are improved by bisdemethoxycurcumin // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* — 2007. — Vol. 104. — P. 12849–12854.
  17. *Fortin C.F., McDonald P. P., Lesur O., Fülöp T.Jr.* Aging and neutrophils: there is still much to do // *Rejuvenation Res.* — 2008. — Vol. 11, № 5. — P. 873–882.
  18. *Franceschi C., Bonafè M., Valensin S. et al.* Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 908. — P. 244–254.
  19. *Giunta B., Fernandez F., Nikolic W.V. et al.* Inflammaging as a prodrome to Alzheimer's disease // *J. Neuroinflammation.* — 2008. — № 5. — P. 51–65.
  20. *Glass Ch.K., Saijo K., Winner B. et al.* Mechanisms Underlying inflammation in Neurodegeneration // *Cell.* — 2010. — Vol. 140, № 6. — P. 918–934.
  21. *Gomez C.R., Nomellini V., Fauce D.E., Kovacs E.J.* Innate immunity and aging // *Exp. Gerontol.* — 2008. — Vol. 43, № 8. — P. 718–728.
  22. *Hajishengallis G.* Too old to Fight? Aging and its toll on innate immunity // *Mol. Oral Microbiol.* — 2010. — Vol. 25, № 1. — P. 25–37.
  23. *Hamaguchi T., Ono K., Yamada M.* Curcumin and Alzheimer's Disease // *CNS Neurosci. Ther.* 2010. — Vol. 16, № 5. — P. 285–297.
  24. *Hickman S.E., Allison E.K., El Khoury J.* Microglial dysfunction and defective beta-amyloid clearance pathways in aging Alzheimer's disease mice // *J. Neurosci.* — 2008. — Vol. 28, № 33. — P. 8354–8360.
  25. *Husemann J., Loike J.D., Anankov R. et al.* Scavenger receptors in neurobiology and neuropathology: their role on microglia and other cells of the nervous system // *Glia.* — 2002. — Vol. 40, № 2. — P. 195–205.
  26. *Isobe K., Nishio N., Ito S.* Age-related decline of immune function and age-related diseases // *Nippon Rinsho.* — 2009. — Vol. 67, № 7. — P. 1327–1331.
  27. *Landreth G.E., Reed-Geaghan E.G.* Toll-like receptors in Alzheimer's disease // *Curr. Top. Microbiol. Immunol.* — 2009. — Vol. 336. — P. 137–153.
  28. *Lehnhardt S.* Innate immunity and Neuroinflammation in the CNS: The Role of Microglia in Toll-Like Receptor-Mediated Neuronal Injury // *Glia.* — 2010. — Vol. 58, № 3. — P. 253–263.
  29. *Lung T.L., Saurwein-Teissl M., Parson W. et al.* Unimpaired dendritic cells can be derived from monocytes in old age and can mobilize residual function in senescent T cells // *Vaccine.* — 2000. — Vol. 18, № 16. — P. 1606–1612.
  30. *Masera R.G., Prolo P., Sartori M.L. et al.* Mental deterioration correlates with response of natural killer (NK) cell activity to physiological modifiers in patients with short history of Alzheimer's disease // *Psychoneuroendocrinology.* — 2002. — Vol. 27, № 4. — P. 447–461.
  31. *Miyaji C., Watanabe H., Toma H. et al.* Functional alteration of granulocytes, NK cells, and natural killer T-cells in centenarians // *Hum. Immunol.* — 2000. — Vol. 61, № 9. — P. 908–916.
  32. *Pais T.F., Figueiredo C., Peixoto R. et al.* Necrotic neurons enhance microglial neurotoxicity through induction of glutaminase by a MyD88-dependent pathway // *J. Neuroinflammation.* — 2008. — № 5. — P. 43–54.
  33. *Panda A., Arjona A., Sapey E. et al.* Human innate immunosenescence: causes and consequences for immunity in old age // *Trends Immunol.* — 2009. — Vol. 30, № 7. — P. 325–333.
  34. *Potter P.E.* Investigational medications for treatment of patients with Alzheimer disease // *J. Am. Osteopath Assoc.* — 2010. — Vol. 110, № 9, Suppl. 8. — P. 27–36.
  35. *Prolo P., Chiappelli F., Angeli A. et al.* Physiologic modulation of natural killer cell activity as an index of Alzheimer's disease progression // *Bioinformation.* — 2007. — Vol. 1, № 9. — P. 363–366.
  36. *Schidowski K., Peters J., Gorriz C. et al.* Apoptosis of CD4<sup>+</sup>T and natural cells in Alzheimer's disease // *Pharmacopsychiatry.* — 2006. — Vol. 39, № 6. — P. 220–228.
  37. *Solana R., Alonso M.C., Peña J.* Natural killer cells in healthy aging // *Exp. Gerontol.* — 1999. — Vol. 34, № 3. — P. 435–443.
  38. *Solerte S.B., Cravello L., Ferrari E., Fioravanti V.* Overproduction of IFN-gamma and TNF-alpha from natural killer (NK) cells is associated with abnormal NK reactivity and cognitive derangement in Alzheimer's disease // *Ann. N. Y. Acad. Sci.* — 2000. — Vol. 917. — P. 331–340.
  39. *Steger M.M., Maczek C., Grubeck-Loebenstein B.* Morphologically and functionally intact dendritic cells can be derived from the peripheral blood of aged individuals // *Clin. Exp. Immunol.* — 1996. — Vol. 105, № 3. — P. 544–550.
  40. *Tolón R. M., Núñez E., Pazos M.R. et al.* The activation of cannabinoid CB2 receptors stimulates in situ and in vitro beta-amyloid removal by human macrophages // *Brain Res.* — 2009. — Vol. 1283. — P. 148–154.
  41. *Town T.* Inflammation, Immunity, and Alzheimer's Disease // *CNS Neurol. Disord. Drug Targets.* — 2010. — Vol. 9, № 2. — P. 129–131.
  42. *Venneti S., Wiley C.A., Kofler J.* Imaging microglial activation during neuroinflammation and Alzheimer's disease // *J. Neuroimmune. Pharmacol.* — 2009. — Vol. 4, № 2. — P. 227–243.
  43. *Vitte J., Michel B.F., Bongrand P., Gastaut J.L.* Oxidative stress level in circulating neutrophils is linked to neurodegenerative diseases // *J. Clin. Immunol.* — 2004. — Vol. 24, № 6. — P. 683–692.

44. *Walter S., Letiembre M., Heine H et al.* Role of the toll-like receptor 4 in neuroinflammation in Alzheimer's disease // *Cell. Physiol. Biochem.* — 2007. — Vol. 20, №6. — P. 947–956.
45. *Wang S., Wang R., Chen L. et al.* Expression and functional profiling of neprilysin, insulin-degrading enzyme, and endothelin-converting enzyme in prospectively studied elderly and Alzheimer's brain // *J. Neurochem.* — 2010. — Vol. 115, №1. — P. 47–57.
46. *Weiskopf D., Weinberger B., Grubeck-Loebenstein B.* The aging of the immune system // *Transpl. Int.* — 2009. — Vol. 22, №11. — P. 1041–1050.
47. *Wenisch C., Patruta S., Daxböck F. et al.* Effect of age on human neutrophil function // *J. Leukoc Biol.* — 2000. — Vol. 67, №1. — P. 40–45.

*Клюшник Татьяна Павловна — зав. лабораторией молекулярной биохимии НЦПЗ РАМН, профессор, д. м. н.; E-mail: klushnik2004@mail.ru*

*Андросова Любовь Васильевна — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биохимии НЦПЗ РАМН, к. б. н.; E-mail: androsL@mail.ru*

*Дупин Александр Михайлович — ведущий научный сотрудник лаборатории молекулярной биохимии НЦПЗ РАМН, к. б. н.; E-mail: dupin@mail.ru*

УДК 616.895.4

## Посттравматическое стрессовое расстройство у экс-комбатантов: от функционального к органическому

Сукиасян С. Г.<sup>1,2</sup>, Тадевосян М. Я.<sup>2</sup><sup>1</sup> Центр психического здоровья «Стресс», Ереван, Республика Армения<sup>2</sup> Кафедра стрессологии НИЗ МЗ РА, Ереван, Республика Армения

59

В обзорной статье представлены гипотезы, объясняющие возможный переход посттравматического стрессового расстройства из функционального нарушения в органическое расстройство. Анализируются два подхода к данной проблеме: церебротравматический и психосоматический. Предполагается, что нарастание процесса соматизации психической патологии приводит к снижению интенсивности эмоциональной составляющей расстройства, в результате чего психопатологический процесс трансформируется в органический. Рассматривается роль преморбидных особенностей личности больных с ПТСР в развитии некоторых составляющих психического статуса пациентов. Показано, что у экс-комбатантов в отдаленном периоде заболевание квалифицируется как органическое с постконтузионными, психоорганическими, эмоционально-неустойчивыми и психопатоподобными расстройствами.

**Ключевые слова:** посттравматическое стрессовое расстройство; экс-комбатанты; черепно-мозговая травма; экзогенно-органические расстройства; соматизация психических расстройств

This review paper presents hypotheses explaining possible PTSD functional-organic transition. Cerebrotraumatic and psychosomatic approaches to the given problem are analysed. It is suggested that an increase in the process of somatization of psychiatric disorder leads to a decrease in the intensity of its emotional component. As a result of it the psychopathological process is transformed into organic one. It is suggested that premorbid personality traits play the essential role in the development of some components of patients' mental status. It is indicated that in ex-combatants the current disease is qualified in distant result as an organic illness with postcontusional, psychoorganic, emotionally unstable, psychopathy-like disorders.

**Keywords:** posttraumatic stress disorder; ex-combatants; brain injury; exogenous organic disorder; somatization of psychiatric disorder

Длительное время в психиатрии посттравматическими принято было называть расстройства психики, возникающие в результате черепно-мозговых травм (ЧМТ). Помимо этого в литературе употреблялись очень близкие по смыслу наименования: посттравматическое реактивное состояние, травматический, контузионный, коммоционный, военный невроз [10; 11; 14; 26; 34; 45; 46; 50]. Идеи о генезе травматических расстройств поддерживали спустя годы такие известные исследователи, как Г. Груле и соавт. [24]. Не отрицая роли психогении, ведущую роль они отводили физическим повреждениям, прежде всего черепно-мозговой травме (ЧМТ). При этом авторы ссылались на известную работу Н. Оррепгейм, который отмечал, что диагноз «военный» или «травматический невроз» включает как картины явного органического генеза, так и картины преимущественно психогенной природы [85].

Опыт Первой мировой войны привел многих исследователей к мысли о том, что травматического невроза как отдельной формы заболевания не существует, поскольку его клиническая картина соответствует клинике известных уже в то время неврозов (неврастении, истерии). Авторы того

периода считали травматический невроз условным обобщенным понятием для всех психических расстройств, развивающихся в результате травмы. Они рассматривали травматический невроз как комбинированное заболевание нервной системы, клиническая картина которого складывается из «различного сочетания отдельных симптомов различных общих неврозов» [13; 14].

Вторая мировая война внесла изменения в технологию боевых действий, что неизбежно сказалось на характере и последствиях военной травмы. После Второй мировой войны, в ходе корейской и особенно вьетнамской войны был накоплен значительный материал о психопатологических и личностных расстройствах у участников войн. Первый обобщающий анализ проблемы психологической адаптации ветеранов войны во Вьетнаме был представлен Р. S. Bourne [54]. В последующем была сформулирована современная концепция посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) [60; 67; 68; 70; 77; 78; 91], которая сегодня уже в свете накопившихся данных нуждается в дальнейшем развитии [92].

Сегодня под ПТСР, согласно международной и американской классификациям

психических расстройств [30; 61], понимается психогенное заболевание, обусловленное воздействием исключительного, неординарного, чрезвычайного стресса, способного вызвать дистресс у любого человека. В генезе и развитии ПТСР многими исследователями подчеркивается значение и роль очень многих предрасполагающих факторов, включая преморбидные личностные особенности, пол, возраст, образование, события жизни, уязвимость тех или иных органов и систем, выносливость к стрессам, психические расстройства в анамнезе. Обсуждается влияние сопутствующих или предшествующих соматических заболеваний, алкоголизма и наркомании, а также последствий инфекции, ожогов, черепно-мозговой травмы, неблагоприятных факторов среды и условий пребывания (переутомление, ландшафт и климат, недостаток сна, воды, пищи). Иными словами, как отмечает Л. К. Хохлов [47], констатируется констелляция патогенных факторов — психогенных, экзогенных, экзогенно-органических, личностно-эндогенных. Автор останавливается на проблеме «констелляторной, сочетанной патологии», проблеме коморбидности ПТСР и выше отмеченных заболеваний и расстройств. Однако, как представляется, в теоретическом и прикладном аспекте более важен вопрос о влиянии отмеченных патогенных факторов на весь посттравматический процесс. В то же время в классификациях психических расстройств и в некоторых исследованиях при анализе проблемы ПТСР акцент ставится на психогении, а другие патогенные факторы (средовые, социальные, экзогенно-органические, личностные) полностью или частично игнорируются. По этому поводу уместно вспомнить замечание Е. В. Снедкова о том, что «в литературе высказываются мнения, что тяжелый стресс действует, скорее, как катализатор, а не как специфический этиологический фактор» [40]. Более того, J. D. Ford [69] отмечает, что военная травма (экстремальный стресс) может вызвать как развитие ПТСР, так и расстройства экстремального стресса (DESNOS). Однако развитие этого второго расстройства автор связывает с рядом других факторов (ранней психической травмой детства, чрезвычайным уровнем переживания интрузивной травмы, недостаточным характерологическим функционированием и др.). Клиническая практика во многих случаях свидетельствует об обратном, а именно — о нарастании в ходе посттравматического процесса

роли и значения экзогенно-органических факторов и о так называемом переходе функциональных расстройств в органический психосоматоз (по В. В. Марилову) [29].

Таким образом, в конце XX и начале XXI века вновь обрели актуальность подходы, характерные для XIX столетия, когда в связи с частыми в то время железнодорожными катастрофами, а также войнами стали формироваться представления о травматическом неврозе. Под травматическим неврозом понимали различные функциональные заболевания нервной системы, возникающие в экстремальных условиях и обусловленные и физиогенно, и психогенно [13]. Вначале выделялись телесные (соматические) симптомы («солдатское сердце» и «операционная усталость» [95], «железнодорожный синдром спинного мозга» [64] и другие). В последующем возникло представление о том, что: а) травматического невроза как отдельной формы невроза не существует и его клинические проявления полностью включает симптомы неврастении, истерии и других неврозов; б) травматический невроз есть условное понятие, которое обобщает и объединяет все нервно-психические расстройства, развивающиеся после травмы; в) травматический невроз есть сложное заболевание нервной системы, клиническая картина которого включает симптомы и органического генеза, и симптомы преимущественно психогенной природы.

Примерно такая же картина наблюдается и сегодня. Во-первых, ставится под сомнение сам факт нозологической специфичности ПТСР, поскольку его проявления полностью соответствуют клиническим симптомам реактивных, психогенных расстройств. По существу критерии ПТСР идентичны сформулированным еще К. Ясперсом в 1913 году диагностическим критериям реактивных состояний (наличие триады признаков) с той разницей, что особо подчеркивается экстраординарный характер стрессового воздействия. Сам фактор патологического реагирования является одним из компонентов механизма психологической защиты, и, естественно, может иметь место при любых психических расстройствах в виде депрессии, тревоги, фобических проявлений и т. д., в силу чего этот фактор не может определять нозологическую специфичность [65]. Согласно взглядам А. В. Снежневского [41], нозологическая специфичность еще со времен Э. Крепелина определяется типичным соотношением позитивных и негативных расстройств,

а также характером этиологического фактора, специфическими закономерностями патогенеза болезни и соответствующим течением и исходом. В свете достижений современной психиатрии этиология подавляющего большинства психических расстройств остается гипотетической и лишь ограничивает круг возможных последствий, но не сводится к ним целиком.

Во-вторых, высказываются сомнения в правильности и обоснованности выделения болезни исключительно на основе психогенеза, даже вследствие самого экстраординарного воздействия. В наше время само понятие «экстраординарности» или «исключительности» стрессового фактора все более размывается.

В-третьих, показана неспецифичность «посттравматического» типа реагирования на экстремальный стресс — не менее частыми реакциями являются депрессивные, тревожные, обсессивно-компульсивные и другие формы реакций и психологических последствий: острые стрессовые расстройства, страх, боль, необъяснимые физические симптомы, семейные проблемы [82; 88; 92]. В свете принципов, заложенных в основу современных классификаций, ПТСР представляется всего лишь синдромом, то есть типовым неспецифическим патологическим состоянием, которое может встречаться в структуре разных психических расстройств. Необычный травматический стресс в этом случае действует не как специфический этиологический фактор, а всего лишь как провоцирующий или катализирующий фактор. Последующее за ним «постстрессовое реагирование» проявляется в широком диапазоне состояний — от психологических форм защиты в виде аффективных, диссоциативных форм нарушения сознания, острых шоковых (стрессовых) реакций «внеличного» свойства до расстройства адаптации уже «личностного» характера и вплоть до церебралестических, неврозоподобных, психопатоподобных, психоорганических синдромов, формирование которых зависит от многих внешних и внутренних факторов.

Наконец, динамические и катамнестические исследования ветеранов показывают нарастание доли органических расстройств в структуре ПТСР. Клинические состояния, квалифицированные в остром и подостром периоде как «острые стрессовые реакции», «нарушения адаптации» и «посттравматические стрессовые расстройства», спустя годы проявляют преимущественно симптомы, характерные для органических

расстройств [59; 94]. Наличие же ЧМТ у пациентов с ПТСР определяет со временем особенности клинической картины ПТСР. Показано, что через 3 и 12 месяцев после травмы чаще всего диагностировались ПТСР и большое депрессивное расстройство [84]. При этом через 12 месяцев у 10% участников клиническая картина соответствовала диагностическим критериям обоих расстройств. Состояние более 20% испытуемых соответствовало диагностическим критериям по меньшей мере одного психического расстройства, возникшего после перенесенной травмы. По другим данным, большая депрессия после ЧМТ выявлялась у 25–40% обследованных [51; 79]. Следовательно, можно предположить, что имеет место как один из возможных такой тип динамики ПТСР, при котором соотношения органического и психогенного радикалов в структуре расстройства могут иметь следующие варианты: 1) симптомы, свойственные ПТСР, не являются специфическими, они могут быть в рамках других психогенных, экзогенных, экзогенно-органических, посттравматических расстройств и заболеваний; 2) органическая симптоматика в картине хронического ПТСР начинает доминировать над функционально-психогенными проявлениями; 3) ПТСР может сочетаться с другими психическими и соматическими расстройствами, то есть проявлять хронологическую и патогенетическую коморбидность.

Существующие на сегодня подходы к решению проблемы динамики ПТСР можно, с нашей точки зрения, можно представить в двух следующих гипотезах. Согласно первой, в результате нетяжелой черепно-мозговой травмы с течением времени реактивная, психологическая, функциональная симптоматика отступает перед постепенно нарастающей органической симптоматикой, формирующейся в отдаленном периоде ЧМТ. Эта точка зрения формулируется как **церебротравматический подход**. Другая гипотеза, определяющая **психосоматический подход**, предполагает, что функциональные психосоматические нарушения, являясь этапом или стадией общего психосоматического процесса, предшествуют развитию органической патологии.

### ЦЕРЕБРОТРАВМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД

Во всех выше представленных трех вариантах динамики ПТСР первоначально функциональное расстройство сменяется

органическим поражением головного мозга с формированием различных проявлений — астенических, психопатоподобных, психоорганических, неврологических. Причинами подобного органического развития клинической картины ПТСР с хроническим течением являются сосудистый фактор (церебральный атеросклероз, гипертония), травматическая и дисциркуляторная энцефалопатия, а также неблагоприятное воздействие сопутствующей соматической патологии. Показано, что развитие психосоматических расстройств у участников боевых действий происходит независимо от их возраста и продолжительности воздействия боевой психической травмы, причем в основном поражаются органы желудочно-кишечного тракта и сердечно-сосудистая система [7; 63; 66]. Не случайно, видимо, выделение в свое время синдрома «солдатского сердца» у участников боевых действий.

Е. М. Епанчинцева и соавт. [15] на основе структурно-динамического и патогенетического анализа среди других групп выделили невротический вариант ПТСР с полиморфными психовегетативными, психосоматическими и психоорганическими состояниями. В их генезе задействованы не только психогенные, но и массивные соматогенные (сердечно-сосудистые, желудочно-кишечные, эндокринные) воздействия, экзогенно-органические (травматические, интоксикационные) поражения головного мозга. Авторы не исключают и роль «генетических дефектов», а также истощения резервных адаптационных механизмов. Этот вариант ПТСР в 30% случаев манифестирует стойкими цефалгическими расстройствами спустя 1–3 года после органического поражения головного мозга (контузии и /или ранения в голову). В 10% случаев авторы наблюдали эпилептиформные пароксизмы по типу abortивных приступов, имевших достаточно отчетливый психогенный запуск и связь с ЧМТ в анамнезе. На первый план выступают прогрессирующие церебрально-органические нарушения и наблюдается переход к общеорганическому снижению личности.

Выделяя в ряду других дисфорический тип ПТСР, В. М. Волошин [6] почти у трети больных установил резидуально-органическую (в том числе соматическую) отягощенность. При этом почти в 21% случаев имели место отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм, что отличало этот тип ПТСР от остальных. С. Spitzer и соавт. [90] предположили,

что с ПТСР связаны некоторые соматические заболевания, в частности, слабовыраженный воспалительный процесс может быть одним из психобиологических механизмов в этих соотношениях. В случаях сочетания ПТСР с другими болезнями оно может маскировать последние [47].

Таким образом, ПТСР в одном из своих вариантов динамики тесно примыкает к экзогенно-органическим психическим расстройствам, что представляет одну из наиболее значимых медико-социальных проблем военной психиатрии, общей психиатрии и медицины чрезвычайных ситуаций [12; 17; 18; 37; 38; 48; 56; 76; 80].

Современные боевые действия в силу ряда технологических особенностей сопровождаются политравмой, что ведет к интенсивности и полиэтиологичности патологических проявлений, усложняя патогенетические механизмы их развития вовлечением многих органов и систем [35; 71]. Черепно-мозговая травма охватывает разнообразные виды и степени механического повреждения костей черепа, мозга, его оболочек и сосудов [8; 9]. Важность данной проблемы обусловлена большой распространенностью ЧМТ как в популяции в целом, так и в психиатрической и общесоматической практике [16; 37; 58; 62]. Травматические расстройства характеризуются хроническим, часто прогрессирующим и инвалидизирующим течением [38; 72]. Механизм травмы включает поражение головного мозга непосредственным действием взрывной волны, резким колебанием атмосферного давления, воздействием звуковой волны, повреждением падающими предметами и обломками, а также выраженным психоэмоциональным воздействием. Необычный полиморфизм нервно-психических расстройств в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы обуславливается тяжестью полученной травмы, локализацией мозгового повреждения, рядом сопутствующих факторов, включая возраст больного, присоединение инфекций и др. [8; 49].

В одном из вариантов развития ПТСР вышеуказанные травматические повреждения или отсутствуют, или выражены настолько слабо, что не играют патогенетической и патокинетической роли в процессе развития и формирования ПТСР. В этих случаях в клинической картине посттравматического расстройства на первый план выступают функционально-психогенные нарушения.

Динамика посттравматического процесса во многом обусловлена степенью

тяжести физической травмы. Критерием тяжести черепно-мозговой травмы и основанием для прогноза служат глубина и длительность нарушений сознания. Нарушения сознания и психические нарушения при различных клинических формах острой закрытой черепно-мозговой травмы констатируются в 80–95% наблюдений [3; 19]. Длительность утраты сознания до 7 суток чаще имеет благоприятный прогноз. При длительности бессознательного состояния до 14 суток прогноз сомнительный, а свыше 14 суток — неблагоприятный [5; 23; 25]. Тяжесть травмы обусловлена также нарушениями мозгового кровообращения, вызывающими отек (набухание) головного мозга, гипоксию и аноксию мозговой ткани, а также внутрочерепными (субарахноидальными) кровоизлияниями [3; 19]. В современных классификациях черепно-мозговых травм принято выделять три основные формы повреждения головного мозга и их сочетанные варианты — сотрясение, ушиб и сдавление [39]. По степени тяжести черепно-мозговые травмы делят на легкую, среднюю и тяжелую. К легкой черепно-мозговой травме относят сотрясение мозга и ушибы мозга легкой степени. Черепно-мозговые травмы средней тяжести представлены ушибами мозга средней степени. К тяжелой черепно-мозговой травме относят ушибы мозга тяжелой степени, диффузное аксональное повреждение и сдавление мозга.

Травматическое заболевание головного мозга обнаруживает определенную этапность в своей динамике, в соответствии с которой проявляются и психические расстройства. Выделяют следующие этапы ЧМТ: 1) начальный (острый) период, когда психические нарушения проявляются преимущественно расстройствами сознания разной глубины и последующей астенией; 2) острый период, когда отмечаются подострые или затяжные психозы, возникающие непосредственно после травмы; 3) подострый, или затяжной, период, когда выявляются (или продолжают) травматические психозы, характерные для начального и острого периода; 4) период отдаленных последствий травмы, когда психические нарушения появляются впервые спустя несколько лет или же развиваются из более ранних психических расстройств.

Следует отметить, что особенности клинических проявлений в отдаленном периоде черепно-мозговой травмы обуславливаются реакцией пациентов на свою болезнь в остром периоде ЧМТ, которая проявляются

гипогнозией, нормогнозией и гипергнозией [32]. В первом варианте проявляется пассивно-выжидательная позиция эксконтананта с эйфорическими, демонстративными реакциями и безразличием. Последний вариант (гипергнозия) проявляется активной, либо выжидательной, либо пассивной позицией, в пределах каждой из которых формируются невротические реакции. Нормогнозия отмеченными реакциями не сопровождается. Отношение пациентов к болезни проявляется неврастеническим (46,4%), сенситивным (29%), тревожным (26,4%), анозогнозическим (15,4%) и смешанным типами реагирования (тревожно-обсессивным, сенситивно-эргопатическим, эйфорически-анозогнозическим) [28]. Тип отношения к болезни зависит от ряда объективных и субъективных факторов: пола, возраста больного, его социального статуса, когнитивных особенностей, структуры потребностно-мотивационной сферы, а также от ряда характеристик самого церебротравматического процесса [20; 27]. Отношение к травматической болезни и к последствиям ЧМТ согласно В. Л. Мясищеву [33] определяется следующими факторами: 1) природа соматического заболевания; 2) особенности личности (в частности, тип акцентуации характера); 3) отношение к данному заболеванию со стороны значимого для больного окружения. Под влиянием этих трех факторов вырабатывается отношение к болезни, лечению, врачам, родным, близким и другим окружающим лицам, к своему будущему, работе. Большое значение имеют также социальный статус больного, его роль в семейных и супружеских отношениях, степень его трудоспособности, общественное положение, ценностные ориентации, вынужденное в связи с болезнью «ограничение» поведения (ослабление интерперсональных связей), сужение жизненной перспективы и т. д. Эти факторы могут создавать дополнительные стрессогенные ситуации, которые накладывают свой отпечаток на структуру психологической перестройки личности, что следует учитывать при реабилитации пациента [28]. Степень тяжести церебральной травмы не всегда адекватна выраженности наблюдаемых психопатологических расстройств [28].

Как уже было сказано, различные нервно-психические расстройства выявляются уже в остром периоде травмы. С целью исследования структуры нервно-психических расстройств у ветеранов, перенесших боевую черепно-мозговую травму, Т. Г. Погодина [38] провела обследование



ветеранов афганской и чеченской войн. У 53% участников боевых действий в Афганистане и у 56% участников военных операций в Чечне выявлены в анамнезе черепно-мозговые травмы. Автор выявила определенные закономерности в возможных сочетаниях неврологических и психопатологических синдромов. Синдромы вегетативной дисфункции (астенический, цефалгический, инсомнический, синдром вегетососудистой дистонии) достоверно чаще, чем синдромы локального поражения головного мозга, сочетаются с психопатологической симптоматикой невротического спектра (в 73% случаев). Психопатоподобный синдром с нарушением поведения и социальной дезадаптацией встречается одинаково часто у пациентов обеих групп (23% и 26% соответственно). Автор отмечает очень существенную, с нашей точки зрения, особенность в контексте ПТСР — выраженные невротические (или поведенческие) нарушения могут заслонять клинически менее явную неврологическую (органическую) симптоматику, в то время как тяжелые неврологические нарушения могут маскировать функциональные постстрессовые нарушения. Оценивая отдаленные последствия перенесенной черепно-мозговой травмы, автор установила, что органическая неврологическая симптоматика постепенно уменьшается и на первый план выступает церебрально-сосудистая патология, которая с течением времени становится основным патогенетическим фактором, вызывающим клиническую декомпенсацию.

### **ПСИХОСОМАТИЧЕСКИЙ ПОДХОД**

Основной постулат современной психосоматической медицины заключается в том, что «подавленная эмоция» и «психическая травма» могут проявляться соматической симптоматикой [55]. Предполагается, что эмоциональная реакция (печаль, тревога или страх) является связующим звеном между психической и соматической сферой. При этом З. Фрейд отмечал роль соматической «почвы» как обязательного фактора, определяющего уязвимость «органа выбора». В нормальных условиях интенсивное эмоциональное переживание в необходимой мере блокируется различными механизмами психологической защиты. При отсутствии такой защиты соматизация тех или иных расстройств происходит с вовлечением вегетативной нервной системы [42].

В современных психосоматических исследованиях важное место занимает

проблема перехода функциональных психосоматических расстройств в органические нарушения. Этот процесс, согласно современным разработкам, исследуется двумя методологическими подходами: а) путем длительного наблюдения за так называемыми висцеральными или системными невротами [2] и б) путем ретроспективного анализа формирования органического психосоматоза. Высказывается мнение, что функциональные психосоматические нарушения, являясь этапом или стадией общего психосоматического процесса, предшествуют развитию органической патологии [52; 81; 86].

Психосоматический процесс, с позиций психоанализа [52], рассматривается в виде двух фаз: 1) функциональная фаза, которая представлена обратимыми нарушениями органов или тканей; 2) органическая фаза, для которой характерны необратимые нарушения, то есть проявление органического психосоматоза. Концепция Alexander подтверждается работами Т. Marx (цит. по В. В. Марилову [29]), в которых проведено повторное обследование двух групп больных с функциональными нарушениями сердца и желудочно-кишечного тракта (невротами сердца и невротами желудка и кишечника) с интервалом в 10 лет. Автор установил, что у 10% больных невротами сердца и у 20% больных невротами желудка и кишечника уже отмечались симптомы органического поражения указанных систем. Однако в литературе есть работы, не подтверждающие концепцию Alexander о переходе функционального расстройства в психосоматоз. В. А. Абабков [1] при катанестическом обследовании пациентов с желудочно-кишечными невротами (катанез более 10 лет) диагностировал язвенную болезнь лишь в 2 случаях из 33. Такие же результаты дали исследования Б. Д. Карвасарского и соавт. [22]. Возможно, это связано с тем, в современных условиях пациенты с так называемыми «органными невротами», как правило, своевременно обращаются к врачу, многократно обследуются и принимают лечение «от язвы», причем не всегда адекватное. В этих случаях, по образному выражению Б. Д. Карвасарского [21], малый психосоматоз (органный невроз) выступает в качестве своего рода «страхования жизни».

Возможность перехода функциональных нарушений в органические (клинически выраженные заболевания) и установление роли аффективных нарушений и особенностей личности больных были изучены

В. В. Мариловым [29]. Автор обследовал 200 больных язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки (83 женщины и 117 мужчин). Проведенное исследование показало, что у 13% мужчин, длительное время страдавших функциональным психосоматозом («органным неврозом желудка»), признаки язвенной болезни двенадцатиперстной кишки или желудка (органический психосоматоз) выявились в среднем спустя 12 лет. У женщин такие заболевания обнаруживались в 28% случаев в среднем через 13 лет. Другими словами, почти у трети женщин функциональный психосоматоз переходит в органический. Это согласуется с данными о том, что соматизация аффекта происходит у женщин значительно интенсивнее, чем у мужчин [81; 89].

Как наш опыт, так и данные литературы свидетельствуют о том, что по мере нарастания процесса соматизации психической патологии снижается интенсивность аффективной составляющей расстройства [31; 36; 44; 74] и в итоге психопатологическое расстройство трансформируется в органическое. Для проверки этого предположения В. В. Мариловым [29] были обследованы больные трех групп. Их болезненные расстройства составляли психосоматический континуум. На одном полюсе находились пациенты с функциональной патологией желудка (гастралгия), на другом — с органическим поражением ЖКТ (язвенная болезнь желудка), промежуточное положение занимали пациенты с гастритом (начало органического процесса). По мере превращения функционального расстройства в органическое поражение показатели эмоциональных (аффективных) характеристик личности проявляли отчетливую тенденцию к снижению, что, возможно, отражало соматизацию аффекта. При этом трансформация нервно-психического напряжения (стресса) в соматическое страдание реализуется через вегетативную нервную систему [4], хотя физиологические и нейрофизиологические механизмы подобной трансформации на сегодняшний день изучены слабо и во многом непонятны [87; 93]. Этот процесс опосредован, предположительно, влиянием целого ряда факторов, к которым относятся: наследственная отягощенность [87; 93], биологическая уязвимость той или иной системы [93], инфантильность и незрелость личности [73; 75], акцентуация характера [28], интенсивность стресса и процесса соматизации [81]. В. В. Марилов [29] совершенно обоснованно связывает процесс соматизации аффекта с личностными

особенностями пациентов, в частности с алекситимией. Автор указывает на значительное снижение порога реагирования на стресс (толерантность к стрессу), в результате чего эмоционально значимыми и патогенными становятся даже обычные, ранее индифферентные раздражители. По мере развития психосоматического процесса и нарастания в болезни органического радикала вследствие соматизации аффекта аффективные компоненты личности (тревожность, склонность к депрессивному реагированию и т. п.) проявляют тенденцию к постепенному снижению, хотя никогда не достигают нормативных показателей.

Исследование, целью которого было выделение из ряда клинических, психологических и социальных факторов тех, которые играют ведущую роль в формировании и развитии соматоформных психических расстройств, в том числе и в структуре ПТСР, было проведено нами в 2006 году [43]. Больные с ПТСР, обследованные нами в 1994–1996 гг. (то есть сразу после завершения боевых действий в Карабахе), обнаруживали расстройства исключительно функционального полюса психосоматического континуума. Они проявлялись расстройствами невротического (астенического) круга, которые включали раздражительность и истощаемость, сверхчувствительность к различным раздражителям (вздрагивания от внезапного шума), нарушения сна (кошмары и бессонница), трудности адаптации к обычной жизни, конфликтность. Клиническая картина расстройств определялась симптомами ПТСР.

Спустя 5 лет после завершения военных действий у этого контингента пациентов обнаружено нарастание уровня соматизации психических расстройств (по SCL-90), которое приближалось к уровню агрессивности, превышая таковой у больных с соматоформным расстройством (F45). Соматоформное расстройство формировалось чаще в тех случаях, где эмоциональные переживания не отличались выраженностью и тяжестью, но имели место неосознаваемая «подавленная» тревога, длительные и трудно решаемые экзистенциальные проблемы. Фактически наблюдался динамический процесс адаптации к мирной жизни и социальному окружению экс-комбатантов, переживших боевой стресс и имеющих серьезные психологические проблемы. В этих случаях необходимость адаптироваться в условиях, отличных от военных, необходимость «подавлять» внутреннюю агрессию и тревогу обуславливает различные варианты

динамики состояния, включая алкоголизацию, токсикоманию, рентное поведение, анти- и асоциальное поведение, а также развитие соматоформного расстройства.

Было установлено, что такие составляющие психического статуса пациентов, как тревога и агрессивность, находятся в выраженной корреляции (положительной или отрицательной) с другими факторами, определяющими соматизацию, среди которых имеют значение семейное и социальное положение, депрессия, наличие объективно и субъективно значимых стрессов, акцентуация преморбидных черт личности [42]. У участников карабахской войны под влиянием различных факторов агрессивность, возбудимость, депрессивность проявляли тенденцию к прогрессированию. В подобной динамике большую роль играли преморбидные особенности личности больных с ПТСР. У многих обследованных отмечались астенические, психастенические, сенситивные, эмоционально-лабильные, истерические черты, которые под влиянием различных психических, соматических, психофизических и других воздействий, способствовали возникновению вегетативно-соматических и вегетативно-сосудистых декомпенсаций. А. J. Barsky и соавт. [53] таких людей определяли как лиц с так называемым «соматическим стилем».

Исследование данного контингента пациентов через 15–18 лет обнаруживало уже доминирование расстройств органического полюса психосоматического континуума. Результаты этого исследования будут представлены после завершения клиностатистического анализа материала.

Тяжесть травмы головного мозга может иметь прогностическое значение в плане предикции последующих осложнений и развитий [56]. S. Meares и соавт. [83] отмечают, что умеренной тяжести травма головного мозга может предсказать возможный диапазон проблем со здоровьем,

особенно в отношении развития ПТСР и депрессии, каждая из которых может быть первичной клинической проблемой. Это очень важный аспект исследования авторов, поскольку умеренная травма головного мозга имеет место в контексте психотравмирующего события, а психологический стресс, переживаемый при этом, вероятно, влияет во многих случаях на течение травмы головного мозга. Следовательно, нужно исходить из того, что ухудшение состояния этих пациентов возникает не только вследствие неврологического повреждения, но и как следствие психогении. Отмечается, что этот клинический факт часто игнорируют врачи общей клинической практики [76]. Остается спорным вопрос о том, в какой степени постконтузионные симптомы являются результатом органических или психологических факторов или их взаимодействия [57]. Этот вопрос требует подробного клиникатамнестического исследования.

Таким образом, существует определенный вариант динамики боевого стресса, сопровождающегося легкой черепно-мозговой травмой, который на первых этапах развития болезни протекает симптомами острого стрессового расстройства, затем симптомами посттравматического стрессового расстройства, имеющими психогенную природу. В динамике болезни постепенно на первый план выступают симптомы органического генеза, обусловленные нетяжелой травмой мозга. Катамнестическое исследование показывает, что при повторных освидетельствованиях этих лиц заболевание у них квалифицируется как органическое с эмоционально неустойчивыми, психопатоподобными, постконтузионными и психоорганическими расстройствами. При этом симптомы ПТСР (избегание, вторные переживания, флеш-беки, кошмарные сновидения и другие) не теряют своей актуальности и диагностической ценности.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. *Абабков В. А.* Комплексное обследование больных неврозами с системными соматическими расстройствами // Клиника, диагностика, лечение нейрогенных соматических заболеваний. — Пермь, 1981. — С. 3–4.
2. *Аптер И. М.* Клинико-патофизиологическая характеристика системных неврозов // Пограничные состояния. — М., 1965. — С. 209–217.
3. *Бабиченко Е. И., Гвоздев Ю. Б., Курочкин Г. И.* Закрытая черепно-мозговая травма, осложненная внутрочерепными кровоизлияниями. — Саратов: Изд-во Саратов. ун-та, 1974. — 259 с.
4. *Вейн А. М.* Церебрально-вегетативные сдвиги при соматических заболеваниях нейрогенной природы // Нарушения нервной системы и психической деятельности при соматических заболеваниях. — М., 1979. — С. 80–82.
5. *Военная психиатрия* / Под ред. Ф. И. Иванова. — Л.: Медицина, 1974. — 424 с.
6. *Волошин В. М.* Типология хронического посттравматического стрессового рас-

- стройства // Журн. неврол. и психиатр. — 2004. — Т. 104, № 1. — С. 17–23.
7. *Волькова М. А., Кокорина Н. П.* Психосоматические расстройства у военнослужащих, проходивших службу в условиях локальных войн // Проблемы оказания медико-социальной и психологической поддержки населения при чрезвычайных ситуациях: Материалы научно-практической конференции с международным участием. — Кемерово: Медицина и Просвещение, 2004. — С. 6–7.
  8. *Голодец Р. Г., Каплан А. А.* Психические нарушения в клинике отдаленных последствий закрытой черепно-мозговой травмы // Журн. неврол. и психиатрии, — 1989. — Т. 89, № 6. — С. 77–82.
  9. *Голодец Р. Г., Максимова А. Л., Авербах Я. К., Афанасьев Ю. И.* Неврозоподобные нарушения в клинике психических расстройств экзогенно органической природы // Пограничные нервно-психические расстройства: Материалы научной конференции. — М., 1983. — С. 40–44.
  10. *Гольденберг С. И.* О закрытых травмах мозга с картиной так называемого травматического невроза // Невропатология и психиатрия. — 1943. — Т. 12, № 5. — С. 30–35.
  11. *Гольдман С. В.* Неврозы военного времени (по материалам империалистической войны 1914–1918 гг.) // Психозы и психоневрозы войны/Под ред. В. П. Осипова. — ОГИЗ, 1934. — С. 46–48.
  12. *Гордова Т. Н.* Отдаленный период закрытой черепно-мозговой травмы в судебно-психиатрическом аспекте. — М.: Медицина, 1973. — 175 с.
  13. *Грейденберг Б. С.* Краткий историко-литературный очерк учения о травматическом неврозе // Травматический невроз. — Харьков, 1918. — С. 7–18.
  14. *Давиденков С. Н., Геймакович А. И.* Клиника травматического невроза // Травматический невроз. — Харьков, 1918. — С. 19–57.
  15. *Епанчинцева Е. М., Семке В. Я.* Клинико-динамическая оценка посттравматических стрессовых состояний // Проблемы оказания медико-социальной и психологической поддержки населения при чрезвычайных ситуациях: Материалы научно-практической конференции с международным участием. — Кемерово: Медицина и Просвещение, 2004. — С. 23–25.
  16. *Жариков Н. М., Гиндикин В. Я.* Распространенность пограничных психических расстройств среди лиц, не находящихся под наблюдением психиатрических учреждений // Журн. неврол. и психиатр. — 2002. — Т. 102, № 7. — С. 45–49.
  17. *Иванов Ф. И.* Психические расстройства при черепно-мозговых травмах // Военная психиатрия. — Л., 1974. — С. 107–128.
  18. *Иванов Ф. И.* Реактивные психозы в военное время. — Л.: Медицина, 1970. — 168 с.
  19. *Калинер С. С.* Психические нарушения при травме черепа и головного мозга. — Л.: Медицина, 1967. — 178 с.
  20. *Карвасарский Б. Д.* Психотерапия. — СПб.: Питер, 2000. — 544 с.
  21. *Карвасарский Б. Д.* Медицинская психология. — Л.: Медицина, 1982. — 271 с.
  22. *Карвасарский Б. Д., Простомолотов В. Ф.* Невротические расстройства внутренних органов. — Кишинев: Штиинца, 1988. — 166 с.
  23. *Качков И. А., Филимонов Б. А.* Легкая травма головного мозга // Рус. мед. журн. — 1997. — № 5. — С. 8. — URL: www.rmj.ru.
  24. Клиническая психиатрия/Под ред. Г. Груле, Г. Юнга, В. Майер-Гросса, М. Мюллера. — М., 1967. — 832 с.
  25. *Кондаков Е. Н., Кривецкий В. Е.* Черепно-мозговая травма. — СПб., 2002. — 272 с.
  26. *Краснушкин Е. К.* Психогении военного времени // Нервные и психические заболевания военного времени: Сборник научных работ/Под ред. А. С. Шмарьяна. — М., 1948. — С. 245–252.
  27. *Личко А. Е.* Психология отношений как теоретическая концепция в медицинской психологии и психотерапии // Журн. невропатол. и психиатр. — 1977. — № 12. — С. 1833–1838.
  28. *Максименко Н. А.* Профилактика пограничных психических расстройств у лиц, перенесших черепно-мозговую травму // Архив психиатрии. — 2009. — Т. 15. — № 2 (57). — С. 10–13.
  29. *Мариллов В. В.* Переход функционального расстройства в органический психосоматоз // Журн. неврол. и психиатр. — 2006. — № 1. — С. 21–23.
  30. Международная классификация болезней (10-й пересмотр): Классификация психических и поведенческих расстройств: Клинические описания и указания по диагностике. — СПб.: Адис, 1994. — 304 с.
  31. *Михайлов Б. В., Сердюк О. І.* Закономірності формування та проявів неспихотичних порушень психічної сфери у хворих на соматичні захворювання // Український вісник психоневрології. — 1999. — Т. 7. — № 4. — С. 22–23.
  32. *Морозов А. М.* Психотерапия, психопрофилактика и психогигиена в клинике черепно-мозговой травмы (непсихотические расстройства) // Неврология и психиатрия: Респ. межвед. сб. — 1989. — С. 122.
  33. *Мясищев В. Л.* Личность и неврозы. — Л.: Изд-во Ленинград. ун-та, 1960. — С. 264–266.
  34. *Мясищев В. Н.* Пограничные состояния военного времени // Проблемы современной психиатрии/Под ред. Л. Л. Рохлина, Т. П. Симеона. — М., 1948. — С. 374–384.
  35. *Одинак М. М., Емельянов А. Ю.* Классификация и клинические проявления последствий черепно-мозговых травм // Воен.-мед. журн. — 1998. — № 1. — С. 46–51.
  36. *Петраков Б. Д.* Основные закономерности распространенности психических болезней в современном мире и в Российской Федерации // Материалы XII съезда психиатров России. — М., 1995. — С. 98–99.
  37. *Пивень Б. Н.* Экзогенно-органические заболевания головного мозга. — М.: Медицина, 1998. — 136 с.
  38. *Погодина Т. Г.* Структура посттравматических нервно-психических расстройств

- у участников локальных вооруженных конфликтов // Неврол. вестн. — 2004. — Т. 36. — № 1–2. — С. 16–20.
39. Ромоданов А. П., Педаченко Г. А., Педаченко Е. Г., Полищук Н. Е. Черепно-мозговая травма и общесоматическая патология. — Киев: Здоров'я, 1992. — 152 с.
  40. Снедков Е. В. Проблема нозологической самостоятельности посттравматического стрессового расстройства // Журн. неврол. и психиатр. — 2009. — Т. 109. — № 12. — С. 8–11.
  41. Снежневский А. В. О нозологии психических расстройств // Журн. невропатол. и психиатр. — 1975. — Т. 1. — С. 138–143.
  42. Сукиасян С. Г. Соматизированные психические нарушения (клиническая концепция развития). — Ереван: Магистрос, 1996. — 218 с.
  43. Сукиасян С. Г., Манасян Н. Г., Чшмаритян С. С. и др. Соматоформная динамика посттравматических стрессовых расстройств у участников боевых действий // Рос. психиатр. журн. — 2006. — № 3. — С. 78–85.
  44. Сукиасян С. Г., Маргарян С. П., Манасян Н. Г. О некоторых взаимоотношениях между различными радикалами в рамках аффективной патологии: уровни депрессии, соматизации и тревожности // Рос. психиатр. журн. — 2009. — № 1. — С. 49–56.
  45. Сухарева Г. Е. Соматогенные астенические депрессии и параноиды военного времени // Невропатол. и психиатрия. — 1944. — Т. 13. — № 5. — С. 18–23.
  46. Хорошко В. К. О душевных расстройствах вследствие физического и психического потрясения на войне // Психиатр. газета. — 1916. — № 1. — С. 3–10.
  47. Хохлов Л. К. Посттравматическое стрессовое расстройство и проблема коморбидности // Социал. и клинич. психиатр. — 1998. — № 2. — С. 116–122.
  48. Шереметьева И. И. Экзогенно-органические психические расстройства в общей структуре психических заболеваний (клинико-эпидемиологическое исследование): Автореф. дис.... докт. мед. наук. — М., 2008. — 45 с.
  49. Шогам И. И. Отдаленные последствия закрытых черепно-мозговых травм // Журн. невролог. и психиатр. — 1989. — Т. 89. — № 5. — С. 141–145.
  50. Эпштейн А. Л. Паратравматические синдромы военного времени и их патогенез // Травматические поражения центральной и периферической нервной системы. — Киев — Харьков: Госуд. мед. изд-во УССР, 1946. — С. 302–310.
  51. Alderfer B. S., Arciniegas D. B., Silver J. M. Treatment of depression following traumatic brain injury // J. Head Trauma Rehabil. — 2005. — № 20. — P. 544–562.
  52. Alexander F. Psychosomatic medicine. — New York: Norton and Co, 1987. — 300 p.
  53. Barsky A. J., Klermann G. L. Overview: hypochondriasis bodily complaints and somatic styles // Am. J. Psychiatry. — 1983. — Vol. 140, № 3. — P. 273–283.
  54. Bourne P. S. Men, stress and Vietnam. — Boston: Little Brown and Co, 1970. — 233 p.
  55. Breuer J., Freud S. Studies on hysteria. — Harmondsworth: Penguin books, 1978. — 425 p.
  56. Bryant R. A. Disentangling mild traumatic brain injury and stress reactions // NEJM. — 2008. — Vol. 358, № 5. — P. 525–527.
  57. Bryant R. A. Posttraumatic stress disorder and traumatic brain injury: can they co-exist? // Clin. Psychol. Rev. — 2001. — № 21. — P. 931–945.
  58. Bustamente J., Ford C. Characteristics of general hospital patients referred for psychiatric consultation // J. Clin. Psychiatry. — 1981. — № 42. — P. 338–341.
  59. Classen C., Koopman C., Hales R. et al. Acute stress disorder as a predictor of posttraumatic stress symptoms // Am. J. Psychiatry. — 1998. — № 155. — P. 620–624.
  60. Davidson L. M., Baum A. Chronic stress and PTSD // J. Consult. Clin. Psychol. — 1986. — № 54. — P. 303–308.
  61. Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. — 4<sup>th</sup> ed. — Washington: Amer. Psychiatr. Ass., 1994. — 886 p.
  62. Dilling H., Weyerer S. Prevalence of mental disorders in the small-town-rural region of Traunstein (Upper Bavaria) // Acta Psychiat. Scand. — 1984. — Vol. 69, № 1. — P. 60–79.
  63. Eberly R. E., Engdahl B. E. Prevalence of somatic and psychiatric disorders among former prisoners of war // Hosp. Commun. Psychiatry. — 1991. — Vol. 42, № 8. — P. 807–813.
  64. Erichsen F. E. On railway and other injuries of the nervous system. — London, 1866.
  65. Ey H., Bernard P., Brisset Ch. Manuel de psychiatrie. — Paris: Masson, et Cie, 1967. — 1211 p.
  66. Falger P. R., Opden-Velde W., Hovens J. E. et al. Current posttraumatic stress disorder and cardiovascular disease risk factors in Dutch Resistance veterans from World War II // Psychother. Psychosom. — 1992. — Vol. 57, № 4. — P. 164–171.
  67. Foa E. B., Steketee G., Rothbaum B. O. Behavioral/cognitive conceptualizations of post-traumatic stress disorder // Behav. Ther. — 1989. — № 20. — P. 155–176.
  68. Fontana A., Rosenheck R. Traumatic war stressors and psychiatric symptoms among World War II, Korean, and Vietnam War veterans // Psychol. Aging. — 1994. — Vol. 9, № 1. — P. 27–33.
  69. Ford J. D. Disorders of extreme stress following war-zone military trauma: associated features of posttraumatic stress disorder or comorbid but distinct syndromes? // J. Consult. Clin. Psychol. — 1999. — Vol. 67, № 1. — P. 3–12.
  70. Foy D. W., Card J. J. Combat-related posttraumatic stress disorder etiology: replicated findings in a national sample of Vietnam-era men // J. Clin. Psychol. — 1987. — № 43. — P. 28–31.
  71. Fulerton C. S., Ursano R. J. Posttraumatic stress disorder. — NY, 1997. — 400 p.
  72. Glotzner F. L. Traumatische epilepsie als

- diagnostisches und therapeutisches problem // Therapiewoche. — 1986. — Heft 36, № 2. — S. 89–92.
73. *Gosling R.H.* Peptic ulcer and mental disorder // *J. Psychosom. Res.* — 1958. — № 2. — P. 285–301.
  74. *Groen J.J.* Social change and psychosomatic disease // *Society, stress and disease/L. Levi* (ed.). — London — New York — Toronto, 1971. — № 1. — P. 91–109.
  75. *Heerlein A., De la Parra G.* Affective expression in organic and functional gastrointestinal disease//*A. Heerlein // Psychother. Psychosom.* — 1984. — № 42. — P. 152–155.
  76. *Hoge C.W., McGurk D., Thomas J.L. et al.* Mild traumatic brain injury in U. S. soldiers returning from Iraq // *N. Engl. J. Med.* — 2008. — № 358. — P. 453–463.
  77. *Horowitz M.J., Solomon G. F.* Delayed stress response syndromes in Vietnam veterans./Stress disorders among Vietnam veterans // *Ed.Ch. R. Figley.* — New York: Brunner and Mazel, 1978. — P. 268–280.
  78. *Horowitz M.J., Weiss D.S., Marmar Ch.* Diagnosis of posttraumatic stress disorder // *J. Nerv. Ment. Dis.* — 1987. — Vol. 175, № 5. — P. 267–268.
  79. *Jorge R.E., Robinson R.G., Moser D. et al.* Major depression following traumatic brain injury // *Arch.Gen. Psychiatry.* — 2004. — № 61. — P. 42–50.
  80. *Kennedy J.E., Jaffee M.S., Leskin G.A. et al.* Posttraumatic stress disorder and posttraumatic stress disorder-like symptoms and mild traumatic brain injury // *J. Rehabil. Res. Dev.* — 2007. — № 44. — P. 895–920.
  81. *Lipowski Z.J.* Somatization — the experience and communication of psychological distress as somatic symptoms // *Psychother. Psychosom.* — 1987. — № 47. — P. 160–167.
  82. *Mayou R.* Trauma, Farmer A. // *Brit. Med. J.* — 2002. — № 325. — P. 426–429.
  83. *Meares S., Shores E.A., Taylor A.J. et al.* Mild traumatic brain injury does not predict acute postconcussion syndrome // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* — 2008. — № 79. — P. 300–306.
  84. *O'Donnell M.L., Creamer M., Pattison Ph., Atkin Ch.* Psychiatric morbidity following injury // *Am.J. Psychiatry.* — 2004. — № 161. — P. 507–514.
  85. *Oppenheim H.* Die traumatischen Neurosen. — Berlin, 1889. — 176 s.
  86. *Psychosomatic Medicine/Ed. by Munro A.* — London, 1973. — 95 p.
  87. *Rutter M.* Psychosocial factors in the short-term prognosis in physical disease-peptic ulcer // *J. Psychosom. Res.* — 1953. — № 7. — P. 45–60.
  88. *Shalev A.Y., Freedman S., Peri T. et al.* Prospective study of posttraumatic stress disorder and depression following trauma // *Am.J. Psychiatry.* — 1998. — № 155. — P. 630–637.
  89. *Smith G.R., Monson R.A., Livingston R.L.* Somatization disorders in men? // *Gen. Hosp. Psychiat.* — 1985. — № 7. — P. 4–8.
  90. *Spitzer C., Barnow S., Völzke H. et al.* Association of posttraumatic stress disorder with low-grade elevation of C-reactive protein: Evidence from the general population // *J. Psychiat. Research.* — 2010. — Vol. 44, № 1. — P. 15–21.
  91. *Trauma and its Wake/Ed. by C. R. Figley.* — NY, 1985. — 175 p.
  92. *Van Dyke C., Zilberg N.J., McKinnon J.A.* Posttraumatic stress disorder: a thirty-year delay in a World War II veteran // *Am.J. Psychiatry.* — 1985. — № 142. — P. 1070–1073.
  93. *Weiner H.* The prospects for psychosomatic medicine-selected topics // *Psychosom. Med.* — 198. — № 44. — P. 491–574.
  94. *Zatzick D.F., Kang S.-M., Muller H-J. et al.* Predicting posttraumatic distress in hospitalized trauma survivors with acute injuries // *Am.J. Psychiatry.* — 2002. — № 159. — P. 941–946.
  95. *Zohar J.* PTSD: the concept and its scope // *Posttraumatic stress disorder: From shell shock to the end of the millenium.* — Wien, 1997. — P. 4–11.

**Сукиасян Самвел Грантович, дмн, профессор, директор ЦПЗ СТРЕСС, профессор кафедры психического здоровья и психиатрии Армянского медицинского института (АМИ), кафедры стрессологии НИЗ МЗ РА, samsu57@yahoo.com, samsu57@mail.ru**

**Samvel Hrant Sukiasyan, MD, PhD, DSc., professor, director of Center of mental health STRESS, professor of Chair of stressology of NIH MH of RA, professor of Chair of mental health and psychiatry of Armenian medical institute.**

**Тадевосян Маргарит Яковлевна, соискатель ученой степени к. м. н., кафедра стрессологии НИЗ МЗ РА, Ереван, Армения; hreshtak64@mail.ru**  
**Tadevosyan Margarita Jakov, Chair of stressology of NIH MH of RA, Yerevan; hreshtak64@mail.ru**

## История психиатрической помощи населению Костромской области

До 1793 года душевнобольных Костромские помещали в богадельню Костромской духовной консистории. 1793 году в Костроме был открыт дом сумасшедших, превратившийся в дальнейшем в областную психиатрическую больницу.

Первое упоминание о доме сумасшедших обнаружено в представлении Приказа общественного призрения костромскому гражданскому губернатору от 17 мая 1811 года. В этом документе сказано: «...Для сумасшедших особого дома строено не было, а отведен оным флигель, принадлежащий к воспитательному дому...» Медицинским обслуживанием больных занимался «врач по заведениям Приказа общественного призрения». В 1840–1850-х годах за домом утвердилось название дома умалишенных.

В 1865 году учреждения Приказа общественного призрения и в их числе дома умалишенных были переданы земству. Была образована земская больница, которой руководил старший врач, а один из ординаторов осуществлял руководство домом умалишенных, ставшим, по сути дела, отделением больницы. В 1867 году дом умалишенных был переведен непосредственно на территорию больницы в специально построенный деревянный одноэтажный корпус. Были отгорожены места прогулок больных, отдельно для мужчин и женщин. Среднее число больных за 1867 год было 39, из них мужчин 27, женщин 12.

С начала 1870-х годов в Костромской губернии начинает развиваться внебольничная психиатрическая помощь. В 1871 году уездные земства по предложению губернского земского собрания приняли решение об устройстве при каждой уездной больнице приемных покоев для психически больных. За период с 1873 по 1880 год было построено 6 зданий для психически больных. Было выделено «отделение для испытуемых», куда помещались лица, присланные окружным судом «на испытание умственных способностей», и все вновь поступающие больные, и дом умалишенных, где находились

больные, уже признанные «сумасшедшими» особым присутствием губернского правления. Говоря современным языком, «отделение для испытуемых» было экспериментным и приемным отделением, а дом умалишенных — подострым хроническим отделением. Отделение для испытуемых было рассчитано на 30 человек. В этом здании невозможно было отделить опрятных больных от неопрятных, спокойных от беспокойных. На беспокойных больных, как правило, надевали так называемые «кожаные рукава» с замком позади. Дом умалишенных занимал вновь построенные здания, где имелась возможность разделить больных по их физическому и психическому состоянию. «Занятий» для испытуемых не было никаких, а для «умалишенных» покупались шахматы и шашки.

Первым квалифицированным врачом-психиатром в Костроме был Яков Алексеевич Боткин, который руководил отделением для испытуемых и домом умалишенных с мая 1879 года. С именем Я. А. Боткина связаны существенные сдвиги в организации психиатрической помощи.

В 1880 году губернное земское собрание поручило управе собрать сведения о количестве психически больных в губернии. Работа эта была проведена в 1881 году. По данным, которые сама управа признала неполными, в губернии оказалось 597 больных (сведения собирались путем опроса старшин и других официальных лиц).

Я. А. Боткин при поддержке старшего врача губернской земской больницы доктора медицины Дмитрия Петровича Борейши сумел доказать земству целесообразность создания самостоятельного психиатрического учреждения. Вновь образованное учреждение с этого времени получило название психиатрического отделения. Деление больных на «испытуемых» и «умалишенных» вскоре было упразднено. В это время в отделении находилось 120 человек. В июле 1882 года Я. А. Боткин защитил диссертацию на степень доктора медицины и уехал

из Костромы. На его место был назначен Андрей Афанасьевич Богословский, знакомый с «устройством и ведением дел в заведениях для психически больных» во Франции.

К 1886 году в Костроме насчитывалось уже 150 психиатрических коек. Психиатрическое отделение возглавил Илья Сергеевич Лебедев — квалифицированный психиатр, неутомимый организатор психиатрической помощи. В первый же год своей работы И. С. Лебедев организует трудовую терапию: устраиваются швейная и сапожная мастерские, покупается земля для огорода. По его настоянию губернская земская управа увеличивает количество персонала, повышает заработную плату персоналу. В 1887 году в психиатрическом отделении вводится должность ординатора. Первым ординатором был Николай Николаевич Добротворский.

С первых месяцев работы в Костроме И. С. Лебедев считал и доказывал земству, что психиатрическая больница должна быть перенесена за город. Его точка зрения основывалась на том, что загородные больницы имеют более просторную территорию, больные могут гулять, заниматься сельскохозяйственным трудом. В то же время Лебедев не был сторонником создания земледельческих колоний, так как в отличие от многих крупных психиатров считал, что больные сельскохозяйственным трудом не могут окупить собственное содержание. В 1888 году земское собрание приняло решение о строительстве загородной лечебницы-колонии. В 1890–1895 годах построены два деревянных корпуса на 45 человек каждый. В целом все здания вмещали 285 коек.

В 1892 году губернское земское собрание решило купить землю для больницы в усадьбе Никольское. В 1903 году было начато строительство лечебницы-колонии по проекту, разработанному архитектором Большаковым. В этом же году было закончено здание на 80 больных. Вот как описывал И. С. Лебедев в 1906 году достраивающуюся колонию: «Мужские и женские здания расположены по параллельным линиям на расстоянии 50–65 сажен (107–138 м) друг от друга и разделены высоким березовым лесом. Все павильоны своими дневными пребываниями обращены на юго-восток, спальнями — на северо-запад. Они стоят один от другого на расстоянии 15–25 сажен (32–53 м). Квартиры врачей — на концевых частях

лечебницы в целях облегчения медицинскому персоналу надзора и посещения своих отделений. Внутреннее расположение мужских лечебных павильонов имеет девять самостоятельных отделений, женских — восемь, включая барак колонисток. Таким образом, достижение принципа индивидуализирования болезненных форм вполне обеспечено. Площадь пола от 15 до 18 квадратных аршин (7,56–9,37 кв. м) на койку. Мужских лечебных зданий 4 на 245 человек, женских — 3 на 152 человека, один лазаретный барак для 15 женщин спокойных хроников — итого 437 мест... В число мест не вошли изоляторы, числом 17 на все отделения. Лечебница располагает достаточным количеством одиночных спален, именно 27 на все здания, или 6,3%, что, в свою очередь, гарантирует полную возможность обставить жизнь некоторых больных известными удобствами, причем отдельные комнаты в некоторых павильонах разобщены от общих помещений. В павильонах для слабых и неопрятных имеются террасы, где больные летом будут проводить на воздухе большую часть дня. Отопление для всех зданий водяное, низкого давления. Освещение электрическое, с утилизацией парового двигателя для прачечной, бани и водопроводной башни».

В 1908 году строительство колониилечебницы было окончено, и в декабре начался перевод больных. В феврале 1909 года все больные находились уже в Никольском и психиатрическое отделение в Костроме было закрыто. Вместе с больными переехали в Никольское все врачи — заведующий, три ординатора и большая часть персонала.

Сложившиеся при Я. А. Боткине и И. С. Лебедеве еще в период пребывания больницы в Костроме традиции гуманного, психиатрически грамотного отношения к больному получили в Никольском условия для своего дальнейшего развития: больница не испытывала в течение ряда лет существенного переполнения, имела разнообразные мастерские и ферму. Больные активно вовлекались в трудовую терапию. Сады для прогулок были просторными, имели много зелени. Большая часть больных пользовалась правом свободного выхода. Свидания с родственниками разрешались ежедневно, к особо тяжелым больным родственники допускались в палату. Устраивались коллективные прогулки в лес, различные развлечения. Свообразием



быта больных было широкое удовлетворение религиозных потребностей: посещение церкви, крестные ходы, посты, престольные праздники.

Но уже в 1910 году больница содержала 505 больных и по сравнению с проектными нормами была переполненной. В связи с этим И. С. Лебедев настаивал на необходимости отбора больных для направления в больницу, а также на необходимости организации в уездах приютов и богаделен для подлежащих направлению в психиатрическую лечебницу спокойных психически больных. Он считал патронаж «допустимым лишь там, где культура и достаток населения могут гарантировать больному сносную жизнь».

Из статьи Т. И. Юдина «Психиатрическая помощь населению земских губерний в 1910 году», опубликованной в журнале «Современная психиатрия» в сентябре 1912 года, известно, что в Костромской губернии число психически больных составляло на тот момент 5,6 на 10000 населения, число пользованных больных за 1910 год — 942, среднее ежедневное количество больных в стационаре — 505, среднее число дней, проведенных одним больным, — 178,8. На психиатрическую помощь в 1910 году было потрачено 11,2% бюджета Костромского губернского земства.

С 1911 года больницей стал заведовать Павел Евгеньевич Снесарев. В этот период в больнице уже насчитывалось 5 врачей, 11 фельдшеров и 112 человек младшего медицинского персонала. Каждый из врачей заведовал несколькими отделениями, которые обходил два раза в день — утром и вечером. Кроме этого, у врачей были суточные дежурства, во время которых они проводили ночные обходы всей колонии. Врачи привлекались к непосредственному участию в хозяйственной жизни больницы, осуществляя надзор за хозяйственными объектами — фермой, кухней, прачечной и т. п. В колонии имелись свои совещательные органы: для обсуждения медицинских вопросов — конференция врачей; для текущих хозяйственных вопросов — хозяйственный комитет, основные вопросы хозяйственно-административного характера решались в совете колонии. Врачебный состав имел удобные квартиры с отоплением и освещением в отдельных зданиях. Врачи имели один выходной в неделю и ежегодный отпуск в течение 45 дней. Фельдшера

и надзиратели имели 8-часовые рабочие смены, а также суточные дежурства, во время которых проводили обходы всех отделений не менее трех раз. Отпуск фельдшеров составлял 30 дней при 6-дневной рабочей неделе. Фельдшеры проживали в трехкомнатных квартирах с кухней, отоплением, освещением, при отделениях больницы. Прислуга в больнице набиралась преимущественно из окрестных деревень. Заработная плата не превышала уровень зарплаты чернорабочего, но была выше, чем в подавляющем большинстве психиатрических больниц и других губерний. При этом труд мужчин и женщин оплачивался одинаково, в то время как в других больницах существовали определенные различия. Продолжительность рабочей смены составляла от 12 до 16 часов при 1¼ выходном дне в неделю и отпуске от 1 до 2 недель. При выслуге 15 лет устанавливалась пенсия в размере пол-оклада. За нарушение трудовой дисциплины взымались штрафы. В свободное от работы время прислуга не имела права уходить из отделения, кроме одного дня в неделю, размещалась в общих помещениях, но отдельно от больных, условий для проживания семьями не было. Процент грамотной прислуги составлял 70% среди мужчин и 35% среди женщин.

На 1 января 1912 года в больнице состояло 575 больных, поступило за год 643 человека, выписано 499, умерло 121. Учитывая, что коечная мощность составляла 470 коек, больница уже в 1912 году работала с перегрузкой на 23%. Доминирующей группой призреваемых больных в этот период оказались больные ранним слабоумием, так называемым вторичным слабоумием, а также хронической паранойей — 29,8%, второе место занимала группа больных алкоголизмом — 21,3%; затем больные различными формами слабоумия — 15,8%; прогрессивным параличом — 11,9% и т. д.

В то время как в общей массе пользованных больных преобладали пациенты с различными формами слабоумия, среди поступающих больных выделялась своей многочисленностью группа больных алкоголизмом — 39,2% всех поступивших. Приемно-наблюдательное отделение колонии, через которое преимущественно проходили все эти больные, фактически являлось единственным в губернии, где больным алкоголизмом оказывали специализированную медицинскую помощь. На втором месте по численности были

больные ранним слабоумием и хронической паранойей — 16,5%, далее: органические психозы — 12,8%, периодические, включая МДП, — 9,3%, состояния психического недоразвития — 8,3% и т.д. С 1912 года в больнице начались вскрытия умерших больных, их производил П. Е. Снесарев.

Лечение больных уже в 1912 году осуществлялось комплексно. В арсенале больничной аптеки насчитывались лекарственные препараты 240 наименований. Кроме этого, для лечения больных использовались водные процедуры — обычные и длительные теплые успокаивающие ванны. Продолжительность лечебной ванны составляла от 2 до 15 часов. Для лечения больных с пограничными состояниями применялись гипноз и психотерапия. Широкое распространение в колонии получили различные формы трудотерапии в мастерских. Больные очень охотно участвовали в сельскохозяйственных работах, так как большую часть пациентов представляли собой крестьяне.

Следует отметить, что, несмотря на то что больница находилась в достаточно глубокой провинции, медицинский персонал был в курсе самых современных по тем временам проблем общей медицины и психиатрии. Больница выписывала 15 медицинских журналов по вопросам психиатрии, психотерапии, неврологии, философии и психологии, в том числе на немецком и французском языках, а также последние издания книг по психиатрии и смежным медицинским специальностям. Проработав в больнице три года, врач получал право на научную командировку сроком три месяца в мюнхенскую клинику профессора Крепелина и профессора Альгеймера, поездку оплачивало земство.

В 1913 году в больнице был организован патронаж, сначала на 20 женских мест, затем — на 30 мужских. Патронаж проводился в деревне Татариново в 4 км от больницы. П. Е. Снесарев писал: «Больные размещены по 3–4 человека по крестьянским избам, хозяева которых за месячную плату в 9 рублей предоставляют им кровать, стол и уход. Они занимают особые от общего крестьянского жилья комнаты и в огромном большинстве случаев явно предпочитают деревенскую обстановку жизни в колонии. Сами крестьяне, раньше недоверчиво относившиеся к поселению среди них душевнобольных, в последнее время совершенно успокоились, будучи

уверены, что за больными ведется достаточный и непрерывный надзор». Было ассигновано 400 рублей на оплату лекторов курсов для служащих по уходу за больными и организована сельскохозяйственная ферма.

В 1914 году среднее ежедневное количество больных составило уже 609 человек. С началом Первой мировой войны в действующую армию было призвано значительное число сотрудников больницы, оставшиеся безвозмездно выполняли весь объем работы по уходу за больными.

Первые годы после революции и Гражданской войны были очень трудными для больницы. Недостаточное питание, сыпной тиф приводили к высокой смертности среди больных. Были выписаны все пациенты, которые могли находиться вне больницы. Большую роль в руководстве больничным хозяйством, спасении больных от голода и тифа, снабжении продовольствием сотрудников больницы, введении новых форм организации труда сыграл орган самоуправления — Совет больницы, председателем которого был П. Е. Снесарев. К 1922 году положение с продовольствием нормализовалось, коллектив больницы успешно ликвидировал последствия войн.

В 1922 году на базе больницы было создано 3 дома инвалидов для психоневротиков. В больнице оставалось только около 170 больных. В 1926 году больница была восстановлена как единое целое.

В 1932 году главным врачом больницы был назначен Андрей Владимирович Снежневский, в послевоенные и последующие годы академик, директор Института психиатрии АМН СССР, основоположник советской психиатрии этого периода. Под его руководством в больнице была проведена коренная реконструкция лечебного дела. Был ограничен прием в больницу некурабельных слабоумных больных и больных хроническим алкоголизмом, принимались меры к расширению приема острых больных, больных с пограничными состояниями. Была проведена профилизация отделений. Были ликвидированы изоляторы, меры стеснения больных.

В 1930-е годы в больнице широко внедряются активные биологические методы лечения, в первую очередь инсулинотерапия, лечение камфорой, кардиозолом, прививками малярии при прогрессивном параличе.

Количество больных возросло с 445 в 1932 году до 1043 в 1938 году. Начала осуществляться связь в работе больницы с районными психоневрологами, врачи больницы систематически вели приемы в диспансере. Под руководством Л. М. Розенштейна проводилась большая психогигиеническая работа.

Быстрыми темпами пополнялась медицинская библиотека.

В 1933 году открывается санаторное отделение для больных с пограничными формами заболевания. В 1934 году открывается соматическое отделение. Создала это отделение и до 1965 года руководила им заслуженный врач РСФСР Екатерина Михайловна Прибыльская. Благодаря работе Екатерины Михайловны смертность больных уменьшилась с 10,3% в 1932 году до 1,9% в 1935 году.

В 1932 году был открыт психоневрологический техникум, готовивший медицинских сестер для психиатрических больниц по специальной программе. Первый выпуск медицинских сестер состоялся в 1935 году.

В 1936 году открывается туберкулезное отделение. В течение ряда лет были созданы клиническая, биохимическая, бактериологическая лаборатории, рентгеновский кабинет.

Еще более широкое развитие получила трудовая терапия: количество мастерских увеличилось с 3 до 16, во всех отделениях были организованы рабочие столы, трудовой терапией было охвачено 70% больных. Началась систематическая учеба врачей. С 1932 года в больницу систематически приезжают для проведения учебы врачей и консультаций больных крупные советские психиатры Марк Захарович Каплинский и Роман Ефимович Люстерник.

В 1938 году А. В. Снежневский уехал из Никольского, однако связи с больницей не прерывал и приезжал в больницу в качестве консультанта. На основании опыта работы в нашей больнице А. В. Снежневским была написана статья «О некоторых вопросах организации лечебного дела в психиатрической больнице», в которой он изложил принципиально новые взгляды на профилизацию отделений, работу лабораторных служб, на проблемы обучения медицинского персонала психиатрических больниц и т. д.

1 августа 1941 года в больницу из 1-й (ныне 3-я) Московской психиатрической больницы было эвакуировано 560 больных. В последующем были переведены

больные Валдайской психиатрической больницы, психиатрических больниц Ленинграда. Количество больных за несколько месяцев, несмотря на усиленную выписку, достигало к 1 января 1942 года 1600 человек. Были открыты 350 коек, обслуживавших военнослужащих. Больные доставлялись прямо с фронта из эвакогоспиталей, в основном с постконтузионными расстройствами, отмечался высокий процент военнослужащих с эпилепсией. На фронт ушло около половины персонала, в том числе почти все мужчины. Врачи дежурили 5 раз по больнице и 5 раз по ополчению. Работали с 8 утра и до 10 часов вечера, с перерывом 2 часа.

В послевоенные годы коллектив больницы провел большую работу по восстановлению хозяйства, капитальному ремонту отделений.

В 1946 году в больнице открыто детское отделение. В 1961 году сдан в эксплуатацию лечебный корпус на 100 коек. В 1962 году в Костроме было открыто диспансерное отделение. В 1973 году в больнице организовано межобластное судебно-психиатрическое отделение для стражных испытуемых, обслуживавшее шесть областей. В 1983 году было открыто диспансерное наркологическое отделение, реорганизованное в 1985 году в областной наркологический диспансер со стационарами на промышленных предприятиях.

В больнице были созданы оптимальные условия для диагностики и лечения больных с различными формами психических заболеваний на амбулаторном и стационарном уровнях. Сформировано отделение вспомогательных лечебно-диагностических служб, имеющие в своей структуре шесть лабораторий, несколько кабинетов функциональной диагностики, отделение физиотерапии и так далее. Несмотря на трудности, сотрудники больницы постоянно инициировали новое строительство, был изготовлен проект и в апреле 2007 года запущена в эксплуатацию первая очередь 400 коечного корпуса, на 112 мест, с современной планировкой помещений.

Серьезное внимание в больнице всегда обращалось на поддержание высокого профессионального уровня специалистов. В предвоенные годы в больницу приезжали профессор Артур Кронфельд, Самуил Григорьевич Жислин. С 1951 года на протяжении полутора десятков лет консультантом больницы была Нина Николаевна

Евлова. Учреждение постоянно пользовалось помощью научных консультантов, сотрудников научно-исследовательских институтов Москвы и Ленинграда: профессоров В. Н. Фавориной, А. Б. Смулевича, В. А. Концевого, М. С. Вольфа, Л. З. Гаскина, Р. Г. Голодец, А. Г. Гофмана, Б. В. Зейгарник, И. И. Лукомского, Д. Е. Мелехова, Г. К. Ушакова. Сотрудниками кафедры психиатрии ЦОЛИУв, возглавляемой академиком РАМН, профессором А. С. Тигановым, для врачей-психиатров области неоднократно проводились выездные

циклы усовершенствования. Огромную роль в формировании молодых психиатров сыграл профессор Николай Георгиевич Шумский, автор многих книг по психиатрии, автор раздела по психиатрии Большой медицинской энциклопедии, человек блестящей эрудиции, который на протяжении десятилетий почти ежемесячно приезжал в больницу, проводил конференции, консультировал больных, читал лекции.

В 2008 году ГУЗ «Костромская областная психиатрическая больница» отметила свое столетие.

*А. А. Трифонов,  
главный врач ГУЗ «Костромская областная психиатрическая больница»*

## **Информационное сообщение о заседании президиума правления Российского общества психиатров 04.02.2011**

4 февраля в Санкт-Петербурге в НИПНИ им. В. М. Бехтерева состоялось заседание президиума правления РОП, посвященное организационным вопросам и планируемым мероприятиям на 2011 год.

Председатель правления Н. Г. Незнанов (Санкт-Петербург) выступил с докладом об итогах XV съезда психиатров России, выделив в качестве первоочередных задач следующие: оптимизация структуры общества, активизация региональных отделений, совершенствование информационного обеспечения. По его предложению были утверждены руководители комиссий и научных секций правления РОП.

Развитием выступления Н. Г. Незнанова стал доклад И. А. Мартынихина (Санкт-Петербург), который представил проект развития интернет-ресурсов РОП и соответствующую презентацию.

Доклад заместителя председателя правления О. В. Лиманкина (Санкт-Петербург) содержал предложения по реорганизации структуры общества, а также вопросы, связанные с регистрацией региональных отделений РОП, которая активизировалась после съезда. Было решено разослать в региональные отделения предложения по реорганизации структуры общества для обсуждения и получения предложений с последующим рассмотрением этого вопроса на пленуме правления.

Заместитель председателя правления В. Н. Краснов (Москва) проинформировал членов президиума о том, что руководство Всемирной психиатрической ассоциации, учитывая успешный опыт проведения Регионального митинга в С.-Петербурге, предложило рассмотреть вопрос о возможности проведения в России съезда ВПА. Рабочей группе из числа членов президиума в срок до 01.04.2011 было поручено проработать этот вопрос с учетом материально-технических возможностей РОП.

Члены президиума также обсудили вопрос о выдвижении кандидатуры от Российского общества психиатров на должность зонального представителя ВПА по Восточной Европе.

На заседании президиума выступил В. К. Шамрей (Санкт-Петербург) с информацией об активизации деятельности А. Кашпировского; обсуждалась позиция РОП по этому вопросу.

На заседании обсуждались технические проблемы работы президиума. Учитывая объективные трудности, связанные с обеспечением сбора на заседания всех членов президиума, Н. Г. Незнанову было предложено создать рабочую группу — исполком, включающую председателя РОП, его замов и секретаря, для оперативного принятия срочных организационных решений с предварительным (или последующим — смотря по обстоятельствам) информированием членов президиума.

На заседании выступили Ю. А. Александровский (Москва), А. А. Чуркин (Москва), Е. В. Макушкин (Москва), А. И. Аппенянский (Москва), Н. Д. Букреева (Москва), В. М. Шкловский (Москва), Ю. В. Попов (Санкт-Петербург), А. О. Бухановский (Ростов-на-Дону), В. В. Макаров (Москва).

Заседанию президиума предшествовал «круглый стол» с участием президента Национальной медицинской палаты Л. М. Рошалья и председателя Комитета Государственной Думы РФ по собственности В. С. Плескачского, темой которого было развитие в России саморегулируемых общественных организаций, а также перспективы и задачи НМП. Реализацией одного из решений XV съезда психиатров России стало вступление Российского общества психиатров в Национальную медицинскую палату России, о чем Л. М. Рошаль сообщил участникам «круглого стола».

## По страницам зарубежных журналов



*Maj M. Is it possible to explain complex mental disorders at the biological level? Можно ли объяснить сложные психические заболевания на биологическом уровне? // World Psychiatry. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 1.*

Цель публикаций в номере — помочь практикующим врачам сориентироваться в массе данных, накопленных в последние десятилетия по проблемам патофизиологии двух основных психических заболеваний — шизофрении и депрессии.

Существует разрыв между ограниченным числом исследователей, работающих в этой области, и огромной популяцией психиатров, имеющих дело с постоянно растущим числом пациентов во всем мире. Среднестатистический психиатр не следит за прогрессом в биологических исследованиях с тем же вниманием и доверием, как это делает средний клиницист в других областях медицины. Он либо совсем не доверяет этим исследованиям, либо не ждет от них ничего практически полезного в ближайшем будущем. Более того, он не получает постоянного накопления доказательств продолжающегося увеличения знаний, а, скорее, видит неопределенность и путаницу.

Есть ли что-то в массе биологических данных по проблеме шизофрении и депрессии, что в обозримом будущем обещает стать полезным для повседневной клинической практики? Точки зрения участников обсуждения расходятся. Схематически можно выделить две основные позиции. Первая позиция состоит в том, что мы находимся на неверном пути. Причина этого может быть в том, что современная характеристика фенотипов (шизофрении и депрессии) неадекватна — или вследствие того, что эти заболевания очень гетерогенны и широко перекрывают одно другое, или вследствие того, что биологический уровень, на котором разворачиваются современные усилия исследователей (нейрональные связи, нейротрансмиттеры), слишком далек от того, чтобы было найдено убедительное объяснение. Возможно, мозговые дисфункции могут отражать

только уязвимость к чему-то, что выступает во взаимосвязи между мозгом и миром межличностных отношений, так что многие различные мозговые дисфункции могут обнаруживаться у больных шизофренией или больных депрессией, но суть этих расстройств не может быть выведена на биологическом уровне.

Вторая позиция состоит в том, что мы на правильном пути, но имеем дело с состояниями, которые очень сложны, гораздо больше, чем те, что являются предметом исследований в других областях медицины. Функции, которые нарушаются при шизофрении и депрессии, наиболее сложные у человека. Большинство из них вовлечено во взаимодействие такого сложного органа, как мозг, с еще более сложным миром интерперсональных отношений, в котором все мы существуем. Неудивительно, что исследования продвигаются медленно и по многим альтернативным направлениям. Наша современная технология и моделирование могут быть неадекватны этой сложности, и будущее может принести очень важные достижения в этом отношении. Далее, мы не можем ожидать, что одна модель объяснит все составные части сложной картины шизофрении или депрессии: может оказаться полезным расчленение этих заболеваний на различные элементы. С другой стороны, многие модели, которые в настоящее время предлагаются, не должны рассматриваться как взаимоисключающие: они могут быть адресованы на различные уровни сложности и могут обернуться следствием одно другого.

Время покажет, можно ли объяснить сложные психические заболевания на биологическом уровне или биологические дисфункции могут объяснить только различный патогенез уязвимости к этим заболеваниям, идентичность которых выступает на более высоком уровне.

Casey P., Bailey S. *Adjustment disorders: the state of the art. Расстройства адаптации: состояние проблемы // World Psychiatry. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 11–18.*

Диагностическая категория расстройства адаптации была внесена в DSM–III–R. До того использовалось название транзиторного ситуационного расстройства. Основные признаки следующие: а) симптомы возникают в ответ на стрессогенное событие; б) начало симптомов от 3 до 1 месяца от воздействия стрессора; в) симптомы должны быть клинически значимыми и по выраженности дистресса, и по силе стрессового воздействия, и /или по ухудшению социально-трудового функционирования; г) симптомы не являются следствием расстройств оси I; д) симптомы разрешаются в течение 6 месяцев после прекращения действия стрессора или его последствий. Расстройства адаптации подразделяются на группы в зависимости от преобладания тревоги, депрессии или поведенческих расстройств. Со времени их выделения расстройства адаптации были объектом критики по трем направлениям. Первое — это попытка медикализации жизненных проблем без подтверждения критериев традиционных заболеваний в виде специфических симптомов. Второе — это рассмотрение расстройств адаптации в качестве «корзины» диагнозов, не отвечающих критериям других расстройств. Третье — это их диагностическая нестабильность. Несмотря на это, категория сохраняется в будущих классификациях, во многом вследствие ее клинической полезности.

**Распространенность расстройств адаптации в различных клинических учреждениях.** Наиболее часто этот диагноз ставится в консультативной психиатрии — около 12% обращений с таким диагнозом в университетских госпиталях. Тем не менее, частота этого диагноза снижается параллельно с возрастанием диагностики большой депрессии, возможно, вследствие доступности психотропных средств, особенно СИОЗС, более безопасных для соматически больных. То есть изменения частоты расстройств адаптации отражают изменения «культуры прописывания лекарств», которые стимулируют изменения «культуры диагноза».

Расстройства адаптации выявляются почти в три раза чаще, чем большая депрессия, в острых соматических отделениях и диагностируются почти у трети онкологических больных с рецидивом. В акушерско-гинекологической консультации они преобладают над другими расстройствами

настроения. У поступивших после самоповреждений этот диагноз ставится в 31,8%, в то время как диагноз большой депрессии — в 19,5%.

Ни одно из крупных эпидемиологических исследований не включает этот диагноз, за исключением «Исследования исходов депрессии», где частота расстройств адаптации определяется в 1%. В популяции пожилых частота расстройств адаптации составляет 2,3%, сходно с большой депрессией. Сообщается о том, что это расстройство часто встречается в учреждениях первичной помощи. В недавних эпидемиологических исследованиях указывается частота их диагностики консультантами от 1 до 18%. Среди амбулаторных психиатрических пациентов это наиболее частый диагноз — в 36%, а в психиатрическом стационаре его частота составляет 9%. Количественная оценка расстройств адаптации у детей и подростков трудна вследствие изменчивых диагностических критериев. В группах пациентов молодого возраста, так же как у взрослых, показатели болезненности существенные (от 4,2 до 7% при общей психиатрической болезненности 17,8%), часто с плохим исходом и развитием развернутых психических заболеваний. В детской консультативной психиатрии этот диагноз встречается более чем у трети пациентов с ранним диабетом.

**Проблемы современной классификации расстройств адаптации.** Современный диагноз расстройства адаптации предполагает, что имеет место стрессор, который действует как триггер, и заболевание ограничивается в качестве самостоятельной единицы (в соответствии с критериями Kendell), поскольку известна этиология и течение в отличие от многих психических заболеваний, где этиология и течение инкапсулированы в диагнозе, а дефиниция основана только на симптомах.

По современным классификациям расстройства адаптации — это «пороговый» диагноз, в том смысле, что не достигается пороговый уровень расстройств для диагностики другого заболевания. Если не учитываются социальные последствия и нарушение функционирования, то тяжесть этих состояний недооценивается. Однако до 25% подростков с расстройством адаптации совершают суицидальные действия, а среди взрослых этот показатель достигает 60%. Этот диагноз имеет место

у трети подростков с завершенным суицидом, то есть это расстройство далеко не легкой степени.

С другой стороны, в классификациях недостает различий между адаптивным и дезадаптивным реагированием на стресс. Имеют значение и культуральные факторы. Есть риск того, что при рассмотрении расстройства в аспекте силы стрессора любой дистресс будет рассматриваться как заболевание. В условиях недостаточности критериев диагностики возрастает роль клинической оценки в дифференциации нормального и патологического дистресса. Критерий нарушения функционирования становится ведущим при определении необходимости лечения, что не вполне адекватно при тяжелых утратах, например. Оценка дезадаптации у детей имеет свои особенности с учетом возраста, степени зависимости и самостоятельности в ключевых отношениях, так же как предшествующей уязвимости, особенностей развития, трудностей обучения.

Чаще всего возникают проблемы дифференциации с большой депрессией, особенно в исследовательских проектах, где частота диагностики большой депрессии у лиц с самоповреждениями смещается с 19,5 до 36,4%. Однако при расстройствах адаптации суицидальное поведение возникает раньше, чем при большой депрессии, и период от суицидальных высказываний до совершения суицида короче. У подростков, погибших от суицида, гораздо меньше свидетельств предшествующих эмоциональных и поведенческих проблем, чем у суицидентов с большой депрессией. Показатель повторных госпитализаций при расстройстве адаптации ниже, чем при большой депрессии, генерализованном тревожном расстройстве или дистимии, и их продолжительность короче. В меньшей степени, но имеет место и перекрывание с диагнозом ПТСР.

Общий вывод касается того, что расстройство адаптации достаточно тяжелое,

отличается от большой депрессии и должно рассматриваться не как субсиндромальное, а как самостоятельное заболевание. Обсуждаются возможности различных шкал и опросников для выявления и диагностики расстройства адаптации. Установление этого диагноза невозможно без выявления стрессора. Однако стрессогенные события имеют место и при большой депрессии в 83%, что достоверно реже и имеются некоторые различия в характере стрессоров. Рассматривается проблема уязвимости и повышенного риска, хотя отмечается отсутствие строгих доказательств этих корреляций. Указывается на отсутствие различий в частоте расстройства личности, так же как невротизма при большой депрессии и расстройствах адаптации.

Отмечается общность основных симптомов расстройства настроения (подавленность, тревога, инсомния и др.) при большой депрессии и расстройстве адаптации, но признается, что типично «меланхолические» симптомы (суточные колебания, ранние утренние пробуждения, утрата лабильности аффекта) мало характерны для расстройства адаптации. Наличие депрессий в семейном анамнезе также позволяет заподозрить депрессивный эпизод. Проблемы возникают при персистировании стресса и симптомов. В качестве стрессоров могут выступать последствия первичного стресса, что характерно для психосоматогений. В зависимости от возраста может отличаться частота подтипов расстройства адаптации: для взрослых более характерны депрессии, для детей и подростков — расстройства поведения. Дифференциальная диагностика может потребовать динамического наблюдения и пересмотра диагностических критериев. Обсуждается коморбидность с большой депрессией и ПТСР. Рассматриваются особенности медикаментозной терапии и применение различных психотерапевтических техник.

*Lawrie S. M., Olabi B., Hall J., McIntosh A. M. Do we have any solid evidence of clinical utility about the pathophysiology of schizophrenia? Есть ли у нас устойчивые доказательства клинической полезности данных патофизиологии шизофрении? // World Psychiatry. — 2011. — Vol. 10, № 1. — P. 19–31.*

Точность диагноза, прогноза, план ведения и оценка лечения зависят от относительно субъективных клинических оценок. Растет потребность в объективных тестах для улучшения классификации психических заболеваний, выделения гомогенных групп больных и соответствующего

планирования лечения. Современные исследования, сосредоточенные на генетических, протеиновых и нейровизуализационных «биомаркерах», помогут сдвинуться от синдромального диагноза к этиологической и /или патофизиологической классификации, так же как к идентификации



терапевтических мишеней. За 100 лет со времени первого описания шизофрении диагностические критерии могли быть уточнены, но процесс диагностики в повседневной практике остается тем же. Психиатры опираются на описание симптомов, исследование психического статуса и наблюдение за поведением. Симптомов первого ранга Шнайдера обычно достаточно для установления диагноза шизофрении. Эти диагностические критерии облегчают исследование причин шизофрении, достигнут определенный прогресс в понимании природы и течения процесса. Установлены некоторые несомненные факторы риска развития шизофрении. Впечатляющие данные генетических, анатомических, функциональных, нейрофизиологических и нейропсихологических исследований патофизиологии шизофрении хорошо воспроизводятся, но ключевым вопросом остается, какую пользу они приносят в ведение больных. В обзоре обсуждается приложимость этих достижений к установлению диагноза, ранней диагностике и предикции терапевтического ответа. Используются те данные, где можно судить о позитивной или негативной предиктивной их значимости, установленной статистически. В лонгитудинальных исследованиях потеря численности когорты не должна превышать 20%. По разным параметрам сопоставлялись данные в отношении шизофрении, биполярного расстройства и контроля.

**Диагноз.** Психотические симптомы и даже симптомы первого ранга Шнайдера не являются строгими коррелятами шизофрении вследствие их низкой специфичности. К наиболее хорошо воспроизводимым анамнестическим факторам риска, достигающим статистически достоверной значимости, отнесены семейный анамнез, статус иммигранта, трудности социализации в детстве, осложнения в родах, употребление каннабиноидов. Однако все они малополезны при установлении диагноза в отдельном случае. Среди малых соматических признаков наиболее многообещающими являются «мягкие» неврологические симптомы (в 50–60% против 5% в норме), в большинстве своем, скорее, генетически детерминированные и поэтому имеющие ценность для изучения их значимости. Между тем указывается, что в повседневной практике они не принимаются во внимание и врачи ограничиваются констатацией «отсутствия грубой органической патологии». Когнитивное тестирование, хотя и выявляет с определенностью целый ряд отклонений

уже при первом эпизоде, но остается неизвестным, когда они появились, иногда это происходит задолго до манифестации заболевания, иногда имеет место усугубление когнитивного дефицита после начала заболевания. Несмотря на воспроизводимые данные о когнитивном дефиците у 80% пациентов, не исследована диагностическая валидность этого признака и соответственно полезность его использования в диагностическом алгоритме.

**Тесты крови на «биомаркеры». Геномика.** Генетические и гено-средовые факторы охватывают до 80% подверженности заболеванию. Наиболее последовательные доказательства в последние годы получены в отношении «Исландского гаплотипа» гена неурегулин-1, хотя сохраняется неопределенность в отношении конкретного генотипа. Картирование генома человека обнаружило множественные небольшие эффекты с наиболее сильным общим эффектом гена ZNF804A. Небольшие хромосомные аномалии, известные как варианты числа копий, также более характерны для больных шизофренией в сравнении с контролем. Относительно частый пример — это делеция 22q11. Эта область генома включает ген COMT, вовлеченный в метаболизм дофамина, который также может быть геном риска шизофрении, особенно в семьях с множеством случаев заболевания.

**Протеомика.** Качественно и количественно определяемые паттерны белка в ликворе и сыворотке потенциально являются диагностическими и прогностическими маркерами шизофрении и других психических заболеваний. Наибольший интерес имеется к мозговому нейротрофическому фактору, так как он играет роль в нейрональной пролиферации, дифференциации и допаминовой нейротрансмиссии, однако сообщается о противоречивых результатах при сравнении с контролем. Более устойчивые результаты получены в отношении корреляции шизофрении и S100B, кальций-связывающего белка, первично продуцируемого астроцитами, когда повышение концентрации, вероятно, связано с деструкцией астроцитов. Во многих исследованиях сообщается о повышении концентрации S100B в сыворотке и ликворе. Потенциальное значение иммунитета в патогенезе шизофрении подтверждается данными об изменении концентрации в сыворотке некоторых провоспалительных цитокинов (повышение у больных уровня интерлейкина 6 (IL-6), растворимого IL-2 рецептора и антагониста IL-1 рецептора и снижение *in vitro* IL-2).

**Нейровизуализационные исследования.** В литературе по структурной МРТ много данных о небольшом уменьшении объема мозга в целом, PFC и височных долей и амигдал при шизофрении, однако эти изменения редко выявляются у родственников и других лиц из групп высокого риска, они обнаруживают связь с началом заболевания, особенно отчетливы в первом эпизоде. Эффект размера выборки выше при шизофрении, чем при биполярном расстройстве, где амигдалы могут быть больших или нормальных размеров, особенно, возможно, у более молодых пациентов. Это заслуживает интенсивных исследований этого признака как возможного дискриминатора.

**Функциональная нейровизуализация и электрофизиология. Гипофронтальность.** Относительная гипоактивация PFC относится к самым устойчивым данным при шизофрении. Гипофронтальность очевидна при дорсолатеральной PFC при исследовании рабочей памяти и в левой нижней PFC при выполнении вербальных задач памяти. Эти данные могут ограничивать шизофрению от биполярного расстройства. Неясно с этим признаком у биполярных больных с острыми психотическими симптомами.

**ПЭТ.** Используется для оценки нейротрансмиттерных рецепторов *in vivo*, в частности, допаминовых рецепторов, активность которых в целом повышены. Устойчивые результаты получены в отношении повышения пресинаптической активности в стриатуме.

**Электрофизиология.** Результаты определения чувствительности и специфичности данных ЭЭГ при шизофрении разнородны. Некоторые параметры нейронального ответа на раздражители, особенно P300 и P50, демонстрируют в значительно большей степени эффект выборки, чем в контроле, но различия между исследованиями необъяснимы.

**Ранний диагноз** имеет значение для исследования тех групп, где заболевание развивается, но также в отношении тех, у кого не развивается заболевание. Эти подходы требуют длительного катамнестического изучения, и какие-то предикторы будут определены для использования в практике.

**Клинические проявления. Психотические симптомы как предикторы.** Целый ряд психопатологических проявлений в детстве выступает в роли предикторов шизофрении. В первую очередь это психотические симптомы в возрасте 11 лет, которые, по некоторым данным, увеличивают в 16 раз

риск шизофрениформных расстройств в возрасте до 26 лет, так же как шизофренический спектр расстройства личности в подростковом возрасте, злоупотребление алкоголем и другими психически активными веществами. Однако эти данные недостаточно воспроизводятся и могут дать ложнопозитивные результаты для клинической практики.

Ранний диагноз становится практически и этически более прямолинейным при рассмотрении обследуемых как пациентов с продромальными симптомами. Этот подход увеличивает чувствительность и предиктивную значимость некоторых симптомов, таких, например, как чувствительность к стрессу, особенно если использовать критерии ультравысокого риска развития заболевания, но их значимость доказана только в первые 12 месяцев и уменьшается со временем. В некоторых проспективных когортных исследованиях прослеживают детей или подростков из потомства больных шизофренией, то есть с очень высоким генетическим риском. Расстройства мышления и негативные симптомы, поведенческие и нейромоторные дисфункции, ухудшение внимания и памяти рассматриваются как предикторы в этих исследованиях, но только в двух из них подтверждается их клиническая значимость.

**Факторы риска как предикторы.** Установлено, что многие виды поведенческих нарушений в детском и подростковом возрасте могут быть предикторами развития психоза в последующем, в большей степени значимыми, чем семейный анамнез, фактор миграции или регулярного употребления каннабиноидов. Но не доказана их статистически достоверная значимость. С большей определенностью рассматривают «плохое недифференцированное социальное функционирование» в общей популяции детей 7–8 лет как умеренно чувствительный предиктор, а в группах высокого риска наличие этого признака в возрасте 5–6 лет обнаруживает весьма определенную чувствительность в отношении развития шизофрении. Однако из-за низкого эффекта выборки было бы ошибкой пытаться предсказывать развитие психоза на этом основании.

**Соматическое обследование и нейропсихологические тесты как предикторы.** Данные Нью-Йоркского исследования о предиктивной значимости дефицита внимания, вербальной памяти и двигательных навыков и их комбинации у детей 7–12 лет не находят подтверждения в других исследованиях,

а частота ложнопозитивных результатов опровергает показания к назначению антипсихотических препаратов.

*Мультивариантная предикция.* Изучение предиктивной значимости комбинации симптомов и других параметров дает противоречивые результаты. В Североамериканском лонгитудинальном изучении продрома у 291 пациента в 35% отмечено развитие шизофрении. Из 77 параметров пять исходных признаков отнесены к предикторам: генетический риск шизофрении с ранним ухудшением функционирования, высокий уровень необычного содержания мышления и подозрительность/паранойя, более выраженное социальное снижение и употребление психически активных веществ в анамнезе. Комбинация 2 или 3 параметров драматически увеличивала предиктивную значимость. В Европейском исследовании анализировали 60 параметров и 6 из них признаны оптимальными для предикции (позитивные симптомы, странное мышление, нарушения сна, шизотипическое личностное расстройство, более высокое предшествующее функционирование и годы обучения), особенно в комбинации.

*Тесты крови.* Теоретически ранее описанные геномные биомаркеры могут потенциально служить предикторами шизофрении на ранних стадиях развития, за много лет до манифестации заболевания. Однако только в двух исследованиях взятие крови производилось до болезни, и то у взрослых. Предиктивная значимость обнаружена только у Val/Met аллеля полиморфизма COMT. Эти результаты требуют дальнейшего прояснения, прежде чем генотипирование может быть использовано как диагностический маркер в группах высокого риска.

*Нейровизуализация.* Уменьшение плотности серого вещества в орбито-фронтальной коре и средней височной доле отчетливо воспроизводится в продроме шизофрении.

*Прогностическая значимость ответа на антипсихотическую терапию.* Можно быть уверенным, что антипсихотические препараты направлены на лечение гипердопаминаргии, связанной с позитивными психотическими симптомами, и даже если неясно, является ли это первичным процессом при шизофрении, имеются существенные доказательства того, что это общий патогенетический механизм острых бредовых и галлюцинаторных расстройств.

*Клинические предикторы.* Некоторые данные анамнеза коррелируют с хорошим ответом на антипсихотические препараты

(тяжесть симптомов, ранняя субъективная и объективная констатация улучшения, длительность психоза до лечения). Однако редко исследуется предиктивная значимость этих показателей, хотя они легко могут быть внедрены в клиническую практику для определения отношения к лечению и согласия продолжать его.

*Биологические предикторы.* Биомаркеры терапевтического ответа не имеют соперников, но путь их изучения длительный. Недостает данных воспроизведения значимости уровня содержания антипсихотических препаратов в плазме. Более того, плазменные уровни часто наилучшие косвенные показатели корковой активности. Интригующие данные о том, что COMT Val аллель может быть предиктором ответа на оланзапин, что ген рецептора 102-E/C 5 HE2A связан с ответом на клозапин, а DRD3 Ser аллель связан с плохим ответом на клозапин, ожидают результатов воспроизведения. Фармакогенетика психозов может потребовать тестирования многих генов.

*Нейровизуализационные предикторы ответа на терапию.* Функциональные методы томографии могут быть более перспективными в этом отношении. Из ЭЭГ-признаков имеет значение для предсказания ответа на терапию повышение активности альфа-ритма.

В обсуждении указывается на необходимость сверхосторожности в переносе результатов биологических исследований в клиническую практику. Симптоматические и биологические границы между шизофренией и биполярным расстройством могут быть недискретными. «Золотой стандарт» диагностики может по-разному применяться, а замещение другим сетом субъективных критериев, по выражению авторов, «подобно перестановке кресел на палубе «Титаника»». Многоуровневые модели, включая нейробиологические, социобиографические и средовые параметры, могут способствовать увеличению прогностической точности, но каждый новый параметр требует специального изучения его соотношений с другими и учета повышения риска ложнонегативных результатов. Необходимо участие клиницистов в исследованиях для определения наиболее клинически значимых симптомов и полезных предикторов. Так работает вся медицина, и психиатрия должна идти по этому пути. От этого зависит будущее психиатрии как медицинской дисциплины.

*Kapur S. Looking for a «biological test» to diagnose «schizophrenia»: are we chasing red herrings?*

Ни один тест не может быть лучше «золотого стандарта» диагностики, которым являются критерии DSM/ICD. Поиск биологических данных для этой гетерогенной коллекции симптомов может способствовать пересмотру и отходу от отграничения патологии от нормы в сторону дифференциации подтипов заболевания.

*Wood S. J., Yung A. R. Diagnostic markers for schizophrenia: do we actually know what we're looking for?*

Четыре вопроса остаются без ответа. Диагноз какого заболевания мы пытаемся поставить? Стало общим местом признавать, что это не унитарное заболевание, а группа болезней с общими синдромами. Должны ли различные параметры шизофрении рассматриваться отдельно? Альтернативный подход к диагнозу «шизофрении» — расчленив, «разобрать» конструкцию синдрома, например, могут отдельно рассматриваться позитивные психотические симптомы и негативные симптомы. Такое разделение может быть слишком большим упрощением. Позитивные симптомы, вероятно, гетерогенны по происхождению и исходу и могут включать три (странные переживания, персекуторные идеи и магическое мышление), четыре (первые три плюс отклонения восприятия) или даже пять симптомов (прежние четыре, но с разделением магического мышления на паранормальные верования и идеи величия). Это основано на прежних предположениях о «нейроразвитии» и «ядерном синдроме» у мужчин с ранним началом и когнитивным снижением, что, вероятно, ведет к худшему прогнозу, чем «шизофрения» без этих проявлений. Дименсиональный подход к синдромальным характеристикам может способствовать более точным прогностическим суждениям и более адекватным терапевтическим вмешательствам. Следующий вопрос касается того, на какой стадии болезни мы пытаемся ставить диагноз. Шизофрения не проявляется одинаково на всех стадиях. Оправдано исследование клинически высокого риска перехода на стадию психоза. Наконец, критическим для психиатрического сообщества является вопрос, какие различия несет в себе диагноз шизофрении, влияют ли они на лечение или прогноз. В какой степени диагностические маркеры меняются с течением болезни? Для установления наиболее

точного диагноза необходимо использование всего клинического арсенала — от тестов крови и нейровизуализации до сбора хорошего анамнеза и полноценного соматического обследования.

*Owen M. J. Is there a schizophrenia to diagnose?*

Нет уверенности, что шизофрения является обязательно валидной диагностической единицей. В отсутствие глубоких знаний о патогенезе упор делается на диагностический процесс, в основном описательный и синдромальный. Опора на крепелиновскую оригинальную дихотомизацию функциональных психозов может оказаться не вполне обоснованной, и лучше рассматривать виды шизофрении или функциональных психозов в дименсиональных рамках. Последние генетические данные, представления о коморбидности позволяют смотреть на функциональные психозы как на группу синдромов, связанных между собой и перекрывающих друг друга. Простой категориальный подход к диагнозу не охватывает всю сложность явления, и другие модели могут быть более полезными для клинической и исследовательской практики. Однако это отодвигает необходимость более детального изучения основных психопатологических синдромов, таких как психозы, негативные симптомы, расстройства настроения и когнитивное снижение, представленные в диагностических категориях в различных комбинациях. Требуются детальные когнитивные и нейрокогнитивные исследования, в том числе и для более точного определения мишеней терапии. Эти синдромы необходимо исследовать на уровне клеточных и нейрональных функций, фокусируясь на биологических системах, генетических и других. Такой комплексный подход позволит проследить связи между биологической основой, средовыми факторами и манифестной психопатологией. Надо меньше быть озабоченными тем, как поместить случай в специфическую диагностическую группу, а больше думать об определении фенотипа в рамках исследуемой гипотезы, а в клинике стремиться к лечению синдрома, а не диагноза.

*Keshavan M. S., Brady R. Biomarkers in schizophrenia: we need to rebuild «the Titanic»*

Основное препятствие в оценке диагностической значимости биомаркеров заложено в ограниченных современных диагностических и классификационных подходах. Контентная валидность шизофрении

серьезно ограничивается гетерогенностью заболевания. Общим местом является объяснение этим расхождения в результатах исследований и стремление к пересмотру концепции. Прогностическая валидность шизофрении осложняется большим разнообразием течения заболевания, так же как различий в терапевтическом ответе. Дискриминативная валидность ограничивается неплотностью границ с другими заболеваниями, такими как биполярное расстройство. Перекрытие между этими заболеваниями в биологии, генетике, симптоматике, так же как в ответе на терапию, является центральным, что ставит под сомнение столетней давности взгляды Крепелина о том, что это различные заболевания. В сердце этой дискуссии находится ядерная концепция шизоаффективного расстройства как заболевания, в котором сочетаются проявления двух болезней — шизофрении и биполярного расстройства. Во взаимосвязи с шизофренией находятся также промежуточные синдромы шизотипических и транзиторных психозов. Обосновывается реконструкция концепции шизофрении на фенотипически сходные, но этиопатогенетически различающиеся единицы. Ключевыми моментами признаются раннее обнаружение и предикция ответа на терапию.

*Cannon T. D. Objective tests for schizophrenia: window to future*

Связь шизофрении со многими факторами риска и маркерами не вызывает сомнений, но в то же время трансляция этих данных в объективные алгоритмы предикции/диагноза/прогноза остается скорее обещанием, чем реальностью в обозримом будущем. Во-первых, остается неизвестным конкретный фактор риска, достаточный, чтобы вызвать заболевание, и неизвестно, агрегации каких факторов риска достаточно для этого. Маловероятно, что будет найден единственный диагностический тест, пригодный для клинического использования. Однако мультивариантные алгоритмы найдут свои доказательства, включая, скорее, маркеры патофизиологии (глутаматергический и /или допаминергический сигналинг), чем этиологические факторы риска, и, вероятно, это будут поликаузальные комбинации патогенетических механизмов. Во-вторых, усилия исследователей будут более результативными, если в дополнение к традиционным группам сравнения данные будут рассматриваться в рубриках классификации предикции с учетом чувствительности, специфичности и мощности негативной предикции. В-третьих, геномный

подход к исследованию шизофрении и биполярного расстройства покажет больше общности, чем разграничений. Признается перспективность синдромальных моделей в будущих классификациях.

*Strik W. Clinical handling and understanding of schizophrenia should be based on pathophysiological findings and theories*

Диагноз шизофрении политетичный. У двух больных с одним и тем же диагнозом может не быть одинаковых симптомов. Проблема природы шизофрении остается открытой. Имеется насущная потребность в унифицированной патофизиологической теории шизофрении, которая позволит связать данные, полученные на различном методологическом уровне, и поможет понять гетерогенность заболевания. Ситуация представляется не такой безнадежной, как кажется. Такие симптомы, как бессвязность, алогия мышления и слуховые галлюцинации, связаны с легкими структурными изменениями коры мозга и хронической или эпизодической дисрегуляцией речевой продукции и восприятия, что требует включения когнитивной терапии вербальных способностей пациентов. Другие патофизиологические механизмы могут вызвать такие феномены, как бред экзистенциальной угрозы или двигательные проявления кататонии.

*Falkai P. A desperate search for biomarkers in schizophrenia. What is going wrong?*

В отличие от соматических и неврологических заболеваний, имеющих определенный морфологический субстрат, при шизофрении находят отдельные локальные отклонения и синдром нарушения связей, но невозможно обнаружить общий нейрпатологический субстрат или комплекс установленных генов риска. Необходимо увести к минимуму сложность исследуемого фенотипа. Сложные и тонкие инструментальные — генетические и нейровизуализационные — только подтверждают гетерогенность шизофрении. Следует иметь в виду и регенеративные усилия мозга при воздействии вредных или разрушительных факторов. Очень важно представлять стадию заболевания у исследуемого больного. Устойчивы доказательства гетерогенности исходов заболевания: в 20–30% — очень благоприятного исхода, в 20% — неплохого и в остальных 50% — неблагоприятного. Это может быть основой для интерпретации нейробиологических данных на основе отдаленных исходов. Необходима стратификация исследований в зависимости от стадии болезни — продромальной, первого эпизода и с множественными эпизодами.

## **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](http://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](http://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](mailto:L_Abramova@rambler.ru);  
тел.: 8-499-617-7001, тел./факс 8-499-617-7129.**

**Уважаемые подписчики  
журнала «Психиатрия»!**

Для вашего удобства в каждом номере журнала на последних страницах мы помещаем бланк подписки на журнал.


Наш адрес: 125130, Москва, Старопетровский проезд, 7а, стр. 25, подъезд 3, 3 этаж.

Стоимость каталожной подписки на один экземпляр журнала с доставкой по почте — 130 руб.

Для подтверждения оплаты подписки просьба отправить копию квитанции по адресу:

125171, Москва, а/я 82,

либо на e-mail: advdep@anakharsis.ru

<b>И з в е щ е н и е</b>	Форма № ПД-4  <b>Управление исследовательских проектов</b> (наименование получателя платежа)														
	7708544642 № 40702810500010000746 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)														
	В _____ в ООО «ПЧРБ» (наименование банка получателя платежа)														
	БИК 044525300 № 30101810600000000300 (номер кор./счет банка получателя платежа)														
	подписка на журнал														
	«Психиатрия» на 2011 год (наименование платежа)														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 15%;">№1</td> <td style="width: 15%;">№2</td> <td style="width: 15%;">№3</td> <td style="width: 15%;">№4</td> <td style="width: 15%;">№5</td> <td style="width: 15%;">№6</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6							
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6									
Кассир	Сумма платежа _____ руб. _____ коп.														
<b>Квитанция Кассир</b>	Управление исследовательских проектов (наименование получателя платежа)														
	7708544642 № 40702810500010000746 (ИНН получателя платежа) (номер счета получателя платежа)														
	В _____ в ООО «ПЧРБ» (наименование банка получателя платежа)														
	БИК 044525300 № 30101810600000000300 (номер кор./счет банка получателя платежа)														
	подписка на журнал														
	«Психиатрия» на 2011 год (наименование платежа)														
	<table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 5%;">отметьте выбранные номера</td> <td style="width: 15%;">№1</td> <td style="width: 15%;">№2</td> <td style="width: 15%;">№3</td> <td style="width: 15%;">№4</td> <td style="width: 15%;">№5</td> <td style="width: 15%;">№6</td> </tr> <tr> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> <td> </td> </tr> </table>	отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6							
отметьте выбранные номера	№1	№2	№3	№4	№5	№6									
	Сумма платежа _____ руб. _____ коп.														



С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой, взимаемой за услуги банка платы, ознакомлен и согласен

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. \_\_\_\_\_  
Подпись плательщика

Информация о плательщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

\_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

С условиями приема указанной в платежном документе суммы, в т.ч. с суммой, взимаемой за услуги банка платы, ознакомлен и согласен

« \_\_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 20 \_\_\_\_ г. \_\_\_\_\_  
Подпись плательщика

Информация о плательщике

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(Ф.И.О., адрес плательщика)

\_\_\_\_\_  
(ИНН)

\_\_\_\_\_  
(номер лицевого счета (код) плательщика)

NYCOMED

ferrer

# Цераксон®

ЦИТИКОЛИН

## НЕ УПУСТИ ВРЕМЯ

### Инновационный нейропротектор с доказанной эффективностью

- Уменьшает объем поражения мозга при ишемическом инсульте<sup>1</sup>
- Способствует восстановлению неврологических нарушений при инсульте и черепно-мозговых травмах<sup>2</sup>
- Улучшает когнитивную функцию<sup>3</sup>



Информация для специалистов здравоохранения.  
Полная информация в инструкции по применению. Имеются противопоказания.

1. Andersen M, Overgaard K, Meden P, et al. Stroke 1999; 30: 1464-1471.  
2. Tazaki Y, Sakai F, Otomo E, et al. Stroke 1988; 19: 211-216.  
3. Spiers PA, Myers D, Hochanadel GS, et al. Arch Neurol 1996; 53: 441-448.

Регистрационный номер ЛСР 000089-311210 для перорального раствора,  
ЛСР 002287/07-270910 для инъекционных форм  
ООО «Никомед Дистрибушн Сенга»: 119048, г. Москва, ул. Усачева, д. 2, стр.1  
Тел: +7 (495) 933 5511 • факс: +7 (495) 502 1625