



ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ

имени В. М. Бехтерева



№ 3

2020 год

Основан в 1896 г. В. М. Бехтеревым

Российское общество психиатров
Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр
психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева»
Министерства здравоохранения РФ (учредитель)
ОБОЗРЕНИЕ ПСИХИАТРИИ И МЕДИЦИНСКОЙ ПСИХОЛОГИИ
имени В.М. Бехтерева
№ 3, 2020

V.M. BEKTEREV REVIEW OF PSYCHIATRY AND MEDICAL PSYCHOLOGY

Главный редактор	Editor-in-chief
Н.Г. Незнанов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ (Санкт-Петербург)	N.G. Neznanov (Saint-Petersburg)
Заместители главного редактора	Deputy Chief Editor
Е.М. Крупницкий, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	E.M. Krupitsky (Saint-Petersburg)
В.А. Михайлов, д.м.н. (Санкт-Петербург)	V.A. Mikhailov (Saint-Petersburg)
Члены редакционной коллегии	Editorial board
В.В. Бочаров, к.псих.н., (Санкт-Петербург)	V.V. Bocharov (Saint-Petersburg)
А.В. Васильева, д.м.н. (Санкт-Петербург)	A.V. Vasileva (Saint-Petersburg)
Л.Н. Горобец, д.м.н., профессор (Москва)	L.N. Gorobets (Saint-Petersburg)
Т.А. Караваева, д.м.н. (Санкт-Петербург)	T.A. Karavaeva (Saint-Petersburg)
В.Л. Козловский, д.м.н. (Санкт-Петербург)	V.L. Kozlovskiy (Saint-Petersburg)
А.П. Коцюбинский, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	A.P. Kotsubinsky (Saint-Petersburg)
А.О. Кибитов, д.м.н. (Москва)	A.O. Kibitov (Moscow)
Г.Э. Мазо, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	G.E. Mazo (Saint-Petersburg)
И.В. Макаров, д.м.н., профессор (ответственный секретарь) (Санкт-Петербург)	I.V. Makarov (executive secretary) (Saint-Petersburg)
С.Н. Мосолов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ (Москва)	S.N. Mosolov (Moscow)
А.Б. Шмуклер, д.м.н., профессор (Москва)	A.B. Shmukler (Moscow)
О.Ю. Щелкова, д.псих.н., профессор (Санкт-Петербург)	O.Yu. Shchelkova (Saint-Petersburg)
В.М. Ялтонский, д.м.н., профессор (Москва)	V.M. Yaltonsky (Moscow)
Члены редакционного совета	Editorial council
Ю.А. Александровский, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Москва)	Yu.A. Alexandrovsky (Moscow)
С.А. Алтынбеков, д.м.н., профессор (Алматы)	S.A. Altynbekov (Almaty)
М. Аммон, д.псих.н. (Берлин)	M. Ammon (Berlin)
Т.Н. Балашова, к.псих.н., профессор (Бетесда)	T.N. Balachova (Bethesda)
Н.А. Бохан, д.м.н., профессор, академик РАН, засл. деятель науки РФ (Томск)	N.A. Bohan (Tomsk)
Л.И. Вассерман, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	L.I. Wasserman (Saint-Petersburg)
В.Д. Вид, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	V.D. Vid (Saint-Petersburg)
А.Ю. Егоров, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	A.Yu. Egorov (Saint-Petersburg)
С.Н. Ениколопов, к.псих.н., доцент (Москва)	S.N. Enikolopov (Moscow)
Х. Кассинов, профессор (Нью-Йорк)	H. Kassinov (New York)
В.Н. Краснов, д.м.н., профессор (Москва)	V.N. Krasnov (Moscow)
О.В. Лиманкин, д.м.н. (Санкт-Петербург)	O.V. Limankin (Saint-Petersburg)
Н.Б. Лутова, д.м.н. (Санкт-Петербург)	N.B. Lutova (Saint-Petersburg)
В.В. Макаров, д.м.н., профессор (Москва)	V.V. Makarov (Moscow)
П.В. Морозов, д.м.н., профессор (Москва)	P.V. Morozov (Moscow)
В.Э. Пашковский, д.м.н. (Санкт-Петербург)	V.E. Pashkovskiy (Saint-Petersburg)
Н.Н. Петрова, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	N.N. Petrova (Saint-Petersburg)
Ю.В. Попов, д.м.н., профессор, засл. деятель науки РФ (Санкт-Петербург)	Yu.V. Popov (Saint-Petersburg)
П.И. Сидоров, д.м.н., профессор, академик РАН (Архангельск)	P.I. Sidorov (Arkhangelsk)
А.Г. Соловьев, д.м.н., профессор (Архангельск)	A.G. Soloviev (Arkhangelsk)
А.Г. Софронов, д.м.н., профессор, чл.-корр. РАН (Санкт-Петербург)	A.G. Sofronov (Saint-Petersburg)
Е.В. Снедков, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	E.V. Snedkov (Saint-Petersburg)
С. Тиано, профессор (Тель-Авив)	S. Tiano (Tel-Aviv)
Б.Д. Цыганков, д.м.н., профессор, член-корр. РАН (Москва)	B.D. Tsygankov (Moscow)
С.В. Цыцарев, профессор (Нью-Йорк)	S.V. Tsytsarev (New York)
Е. Чкония, д.м.н. профессор (Тбилиси)	E. Chkonია (Tbilisi)
А.В. Шаболтас, к.псих.н. (Санкт-Петербург)	A.V. Shaboltas (Saint-Petersburg)
В.К. Шамрей, д.м.н., профессор (Санкт-Петербург)	V.K. Shamrej (Saint-Petersburg)
В.М. Шкловский, д.пс.н., профессор, академик РАО (Москва)	V.M. Shklovsky (Moscow)
К.К. Яхин, д.м.н., профессор (Казань)	K.K. Yakhin (Kazan)

Журнал входит в рекомендованный ВАК РФ список изданий для публикации материалов докторских диссертаций и индексируется в электронной поисковой системе базы данных РИНЦ (Российский индекс научного цитирования).

Журнал зарегистрирован в Государственном комитете РФ по печати. Свидетельство о регистрации ПИ № ФС 77-48985

Тираж 2000 экз. ISSN 2313-7053. Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» — 70232

© ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, 2013. Все права защищены. Полное или частичное воспроизведение материалов, опубликованных в журнале, допускается только с письменного разрешения редакции.

Издательский дом «Арс меденти».

Почтовый адрес издательства: г. Санкт-Петербург, 191119, а/я 179. E-mail: amedendi@mail.ru

Редакция не несет ответственности за содержание рекламных материалов.

По вопросам рекламы обращаться в издательство.

ПРОБЛЕМНЫЕ СТАТЬИ

- Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения?** 3
Незнанов Н.Г., Руквишиников Г.В., Касьянов Е.Д., Жилыева Т.В., Мазо Г.Э.

НАУЧНЫЕ ОБЗОРЫ

- Дисфункция эндотелия сосудов — патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств** 11
Гончаров Н.В., Попова П.И., Головкин А.С., Залуцкая Н.М., Пальчикова Е.И., Занин К.В., Авдонин П.В.

- Алкоголь и нарушения сна** 27
Ефремов И.С., Асадуллин А.Р., Насырова Р.Ф., Ахметова Э.А., Крупицкий Е.М.

- Современные подходы к терапии психогенного (постоянного постурально-перцептивного) головокружения (обзор)** 35
Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Чугунова М.А., Заева З.О.

ДИСКУССИОННЫЙ КЛУБ

- Несколько соображений в связи с публикацией статьи «Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований» (письмо в редакцию)** 39
Коцюбинский А.П.

- Представление результатов исследования психологических и психосоциальных интервенций: стандарт consort-spi 2018** 41
Трусова А.В., Климанова С.Г.

ИССЛЕДОВАНИЯ

- Выявление и характеристики посттравматического стрессового расстройства у пациентов с рассеянным склерозом** 50
Андреева М.Т., Караева Т.А.

- «Faciem morbo»: личностные особенности пациентов с болезнью Паркинсона** 58
Богачева В.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Боcharov В.В.

- Деменции позднего возраста: от диагноза до исхода** 64
Михайлова Н.М., Соколова О.Н.

- Метакогнитивное функционирование больных параноидной шизофренией сквозь призму эмоционального интеллекта: связь с когнитивным дефицитом, клиническими проявлениями, социальным функционированием и качеством жизни** 73
Софронов А.Г., Трусова А.В., Гетманенко Я.А., Добровольская А.Е., Гвоздецкий А.Н.

В ПОМОЩЬ ПРАКТИКУЮЩЕМУ ВРАЧУ

- Опыт использования вортиоксетина при лечении депрессивных расстройств в условиях психиатрического стационара** 83
Лиманкин О.В., Бугорский А.В., Грицевская Е.М., Иванова Т.В., Куликова Ю.С., Лозинская О.И., Синева А.И., Отмахова У.А., Отмахов А.П.

- Телемедицинские технологии в психиатрии: мнение специалистов Оренбургской области** 89
Чехонадский И.И., Шведова А.А., Скрипов В.С., Семенова Н.В.

ПСИХИАТРИЧЕСКАЯ ГАЗЕТА

- Первая конференция по инфодемологии ВОЗ: мультидисциплинарное сотрудничество в противодействии дезинформации в период пандемии COVID-19** 93
Васильева А.В.

PROBLEM-SOLVING ARTICLES

- New approach to mental disorders systematics: starting point or point of view?**
Neznanov N.G., Rukavishnikov G.V., Kaysanov E.D., Zhilyaeva T.V., Mazo G.E.

RESEARCH REVIEWS

- Vascular endotelial dysfunction is a pathogenetic factor in the development of neurodegenerative diseases and cognitive impairment**
Goncharov N.V., Popova P.I., Golovkin A.S., Zaluskiy N.M., Palchikova E.I., Zanin K.V., Avdonin P.V.

- Alcohol and sleep disturbances**
Efremov I.S., Asadullin A.R., Nasyrova R.F., Akhmetova E.A., Krupitsky E.M.

- Modern approaches to the treatment of psychogenic vertigo (persistent postural-perceptual dizziness), review**
Kunelskaya N.L., Baybakova E.V., Chugunova M.A., Zaoeva Z.O.

TALKING SHOP

- Several considerations in connection with the publication of the article «The Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research» (The letter to edition)**
Kotsubinskij A.P.

- Reporting randomized trials of psychological and psychosocial interventions: consort-spi 2018**
Trusova A.V., Klimanova S.G.

INVESTIGATIONS

- Identification and characteristics of post-traumatic stress disorder in patients with multiple sclerosis**
Andreeva M.T., Karavaeva T.A.

- «Faciem morbo»: personal characteristics of patients with Parkinson's disease**
Bogacheva V.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A., Bocharov V.V.

- Dementia in old age: from diagnosis to fatal outcome**
Mikhaylova N.M., Sokolova O.N.

- The metacognitive functioning of patients with paranoid schizophrenia through the prism of emotional intelligence: a connection with cognitive deficit, clinical manifestations, social functioning and quality of life**
Sofronov A.G., Dobrovolskaya A.E., Trusova A.V., Getmanenko I.A., Gvozdetckii A.N.

GUIDELINES FOR THE PRACTITIONER

- Vortioxetine for depression treatment in hospital setting: experience from a single psychiatric hospital**
Limankin O.V., Bugorskiy A.V., Gricevskaya E.M., Ivanova T.V., Kulikova Ju.S., Lozinskaya O.I., Sineva A.I., Otmahova U.A., Otmahov A.P.

- Telemedicine technologies in psychiatry (opinion of experts Orenburg region)**
Chehonadsky I.I., Shvedova A.A., Skripov V.S., Semenova N.V.

PSYCHIATRIC NEWSPAPER

- First WHO Infodemiology Conference: multidiscipline Cooperation in Tackling Misinformation during COVID-19 Pandemic**
Vasileva A.V.

Новый подход к систематике психических заболеваний: точка опоры или точка зрения?

Незнанов Н.Г.^{1,2}, Рукавишников Г.В.¹, Касьянов Е.Д.¹, Жилыева Т.В.³, Мазо Г.Э.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России,

³ ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России, Нижний Новгород

Резюме. Поиск новых подходов к классификации психических заболеваний — одна из приоритетных задач современной психиатрии. Предложенные на сегодняшний день подходы рассматривают психические нарушения изолированно, игнорируя тот факт, что психические расстройства — это мульти-системная патология, которая, кроме психических симптомов, затрагивает широкий спектр соматических проявлений. В настоящее время появляется все больше оснований рассматривать психические расстройства как мультисистемные заболевания. Такой подход представляет интерес не только для объяснения высокой коморбидности соматических и психических нарушений, но и в изучении патофизиологических механизмов, определяющих формирование и течение мультисистемных заболеваний. Данный путь может быть базисом для формирования принципиально новых подходов к систематике психических расстройств, имеющих как теоретическое, так и практическое значение. Для реализации такого подхода необходимо определить «точку опоры», которой может быть изучение связи психических расстройств с наследственными болезнями обмена.

Ключевые слова: психические расстройства, систематика, наследственные болезни обмена, мультисистемные заболевания.

New approach to mental disorders systematics: starting point or point of view?

Neznanov N.G.^{1,2}, Rukavishnikov G.V.¹, Kaysanov E.D.¹, Zhilyaeva T.V., Mazo G.E.¹

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

² I.P. Pavlov First Saint-Petersburg State Medical University, Saint-Petersburg, Russia,

³ Federal State Budgetary Educational Institution of Higher Education Privolzhsky Research Medical University of Russian Ministry of Healthcare, Nizhny Novgorod, Russia

Summary. The search for new approaches to the mental disorders classification is one of the priority tasks in modern psychiatry. Current approaches evaluate mental disorders in isolation, ignoring the fact that they are a multisystem pathology that affects not only mental functions, but also a wide range of somatic manifestations. However, there is more and more reason to consider mental disorders as multisystem diseases. This approach is of interest not only for explaining the high comorbidity of somatic and mental disorders, but also in studying the pathophysiological mechanisms that determine the risks and course of multisystem diseases. This strategy can be the basis for the fundamentally new approaches to the systematics of mental disorders with both theoretical and practical significance. To integrate such an approach, it is necessary to determine the “starting point”, which may be the evaluation of mental disorders and inherited metabolic disorders interaction.

Keywords: mental disorders, systematics, inherited metabolic disorders, multisystem diseases

Современная систематика психических расстройств, базирующаяся на категориальном подходе, доказала свое несовершенство [24]. Это очевидно, прежде всего, при анализе биологических исследований в психиатрии. Высокая феноменологическая дисперсия симптомов в рамках одной диагностической категории и низкая диагностическая устойчивость при длительном течении заболевания у одного индивидуума не дают возможности выделения гомогенных выборок, необходимых для изучения биологических аспектов формирования расстройства. Как итог — низкая репликация результатов биологических исследований в области психических заболеваний. С этим связано отсутствие доказательных новых знаний в понимании патофизио-

логических механизмов психических расстройств и, соответственно, отсутствие валидных биомаркеров, которые могли бы иметь не только научное, но и практическое значение для диагностики психических заболеваний. В итоге — замкнутый круг: для оптимизации диагностических подходов требуется выделение биологических маркеров, разработку которых ограничивает используемая классификация.

Несовершенство диагностической системы тормозит и развитие психофармакотерапии. Отсутствие научно обоснованной систематики психических заболеваний определяет отсутствие условий для понимания патогенеза большинства психических расстройств и связанной с этим возможности разработки таргетных препаратов. За по-

следнее десятилетие на рынке не появилось ни одного нового психотропного препарата, эффективность которого значимо превышала бы традиционные. Основные направления современных исследований в терапии психических заболеваний — тестирование монотерапии или аугментация лекарственными препаратами, используемыми в соматической медицине (гормоны, противовоспалительные препараты, антиоксиданты, витамины) [4, 26, 42]. Изучение таких подходов проводится на широкой популяции пациентов с психическими расстройствами. При этом их результативность сомнительна, возможно, в связи с феноменологической и биологической гетерогенностью и отсутствием четко выделенных критериев контроля (лабораторных показателей).

Приведенные недостатки систематики психических расстройств делают психиатрию аутсайдером среди других наукоемких медицинских дисциплин, цель которых превентивная диагностика на основании биологических показателей и проведение на доманифестном этапе адресных мер профилактики. Именно поэтому смена парадигмы в систематике психических расстройств рассматривается как одна из главных задач современной психиатрии [20].

Современные подходы к систематике психических расстройств

Поиск новых подходов к классификации психических заболеваний — одна из приоритетных задач современной психиатрии, которая широко обсуждается в научной литературе [15, 24, 31]. Предложен ряд подходов, которые нацелены связать феноменологическую и биологическую психиатрию, заменив существующую много лет категориальную, диагностическую классификацию, которая, к сожалению, не дает возможности решить многие как практические, так и теоретические современные задачи.

Так, трансонологическая парадигма [15] и концепция консорциума Hierarchical Taxonomy Of Psychopathology (HiTOP) (<https://medicine.stonybrookmedicine.edu/HiTOP>) [8] опираются на выделение общих феноменологических конструкторов психических расстройств и оценку их взаимосвязи и взаимовлияния, т.е., в первую очередь, на феноменологические характеристики с учетом их коморбидности. Наличие более одного психического заболевания у индивида — крайне частое явление. Эта позиция подтверждается рядом популяционных исследований, также продемонстрировавших крайне высокую частоту (до 79%) коморбидности психических расстройств [21]. Нынешние классификационные системы уже поддерживают возможность диагностики нескольких коморбидных психопатологических состояний у одного пациента. Однако, валидность понятия «коморбидность» в психиатрии на основе современных диагностических подходов достаточно спорна. Неспецифичность и субъективность восприятия нынешних диагностических критери-

ев зачастую позволяет врачу установить диагноз на основе сугубо личного взгляда на клиническую картину. В подобных случаях количество психиатрических диагнозов у конкретного пациента и их дальнейшая терапия в первую очередь основываются на личной системе взглядов и приоритетов врача, и значительно отличаются у разных специалистов. Поиски биологического базиса коморбидности в условиях задействованности единых патофизиологических механизмов и высокого генетического перекрытия при различных психических расстройствах дает возможность рассматривать коморбидность как «артефакт» нынешних диагностических систем [27, 32, 38]. Это ставит под сомнение целесообразность использования концепции коморбидности психических заболеваний с акцентом на фенотипические (клинические) показатели в формировании принципиально новых подходов к систематике психических расстройств. Вместе с тем, именно на фенотипической коморбидности базируются концепции трансдиагностики [15] и HiTOP [8].

Попытка уйти от концепции коморбидности была предпринята в проекте RDoC, цель которого переосмысление фенотипической психопатологии [7]. Национальный Институт психического здоровья США (NIMH) ещё в 2008 г. ставил стратегическую цель «Создание новых подходов к классификации психических расстройств для научных исследований на основе *дименсий поведения и нейробиологических показателей*». Тактика RDoC направлена преимущественно на сбор количественных данных о функционировании различных дименсий без их «качественной» оценки на различных уровнях (генетическом, молекулярном, клеточном и системном) [11]. Данный подход должен был способствовать созданию будущих версий психиатрических классификаций, в большей степени базирующихся на основе нейронаук и наук о поведении, чем на данных дескриптивной феноменологии. Изначально RDoC включал 5 доменов: системы негативной валентности, системы позитивной валентности, когнитивные системы, системы социальных процессов и активирующие/модулирующие системы. Недавно был добавлен новый домен — сенсомоторные системы, которые, в первую очередь, отвечают за контроль и выполнение двигательного поведения, а также его усовершенствование в процессе обучения и развития [29]. Таким образом, RDoC от момента своего теоретического зачатия и по сей день остаётся в рамках только нервной системы как на фундаментальном, так и на клиническом уровне исследований. Такой подход игнорирует мульти-системный характер психических расстройств и большой пласт научных исследований, изучающих ассоциацию психопатологии и физиологических показателей, не связанных изначально с нервной системой.

Предлагаемые подходы, как феноменологически ориентированные, так и RdoC рассматривают как первый шаг к созданию новой системати-

ки, хотя существуют обоснованные сомнения, что они не будут единственными и решающими, поэтому большие надежды возлагаются на их объединение [24].

Психические расстройства как мультисистемные заболевания

Анализ имеющихся в настоящее время тенденций к классификации показывает, что предложенные на сегодняшний день подходы рассматривают психические нарушения изолированно, игнорируя тот факт, что психические расстройства — это мультисистемная патология, которая кроме психических симптомов затрагивает широкий спектр соматических проявлений.

В настоящее время получены данные о том, что показатели смертности от сопутствующих соматических заболеваний и естественных причин при психических расстройствах превышают таковые для несчастных случаев и суицида [22]. Эпидемиологическими исследованиями установлено, что продолжительность жизни пациентов с психотическими расстройствами на 15–20 лет меньше, чем в общей популяции, и что 60% преждевременной смертности и более определяют причины, не связанные с ЦНС, а преимущественно с сердечно-сосудистыми нарушениями [9,10].

Именно изучение мультисистемности при психической патологии может быть принципиально новым подходом к формированию систематики психических расстройств, которая рассматривает пациента в целом.

Сегодня выявлены общие периферические и центральные механизмы связи психических расстройств с большим количеством других соматических заболеваний [2, 23], которые, вероятно, детерминированы общим кластерным наследованием [1, 3].

Наиболее убедительные данные получены при обследовании пациентов с первым психотическим эпизодом (ППЭ). Так проведен систематический обзор и мета-анализ 165 публикаций (13440 пациентов с первым психотическим эпизодом), в ходе которых изучались нарушения функционирования ЦНС (нейрофизиологические и нейрохимические), а также иммунной, кардиометаболической и гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой (ГГН) систем. Согласно полученным данным, во время ППЭ имеют место резкие изменения во всех системах, и они очень близки по выраженности к тем, которые претерпевает ЦНС. Причем, эти изменения регистрировались вне зависимости от наличия психотропной терапии [30]. Как одно из ограничений в оценке результатов исследования авторы выделяют то, что группа пациентов с первым эпизодом может рассматриваться как достаточно гетерогенная. Но, с нашей точки зрения, результаты, полученные на столь большой выборке, в которой высокая вероятность включения пациентов из разных нозологических категорий (шизофрения, биполярное расстройство, шизоаффективный психоз, психотическая депрессия в рам-

ках депрессивного расстройства), свидетельствует прежде всего о том, что мультисистемная природа свойственна психическим расстройствам в целом.

Более того, было обнаружено, что родственники первой линии пациентов с шизофренией, шизоаффективным расстройством и биполярным аффективным расстройством имеют повышенную распространенность широкого круга соматических заболеваний (диабет, гипертония, гиперлипидемия или ишемическая болезнь сердца) в сравнении с контрольной группой [28]. На основании этих данных сделано предположение о возможности частичного совпадения генетического вклада в развитие психотических и соматических расстройств.

Задействованность единых биологических механизмов в формировании соматических и психических нарушений во многом определяется общими метаболическими изменениями. Метаболический подход при диагностике психических расстройств является быстро развивающейся областью, и высказывается предположение, что он в ближайшие годы, вероятно, изменит диагностический процесс в психиатрии [12]. Такой подход может иметь не только практическое значение, но также представлять модель для изучения патогенеза психических заболеваний и быть точкой опоры для выделения «естественных эндотипов» и разработки биологической систематики, включающей не только психиатрические, но и соматические симптомы. Целесообразность такого подхода подтверждают результаты с использованием методов секвенирования нового поколения в семейных исследованиях, которые дали возможность выявить новые и редкие варианты генов для мультифакториальных психических расстройств (в частности, БАР). Полученные результаты предполагают потенциальное фенотипическое бремя редких вариантов генов, манделирующих моногенных заболеваний, что указывает на плейотропные эффекты в этиологии мультифакториальных психических расстройств [16]. Соответственно, для формирования новых подходов к систематике в качестве моделей интерес представляют наследственные болезни обмена (НБО), для которых сочетание психических и соматических нарушений рассматривается как мультисистемное поражение организма с единым базовым механизмом формирования. НБО, наследуемые по аутосомно-рецессивному типу — одна из наиболее многочисленных и хорошо изученных групп моногенных заболеваний человека, при которых описаны генетический дефект, биохимический субстрат и клинический фенотип.

Детальное изучение психических расстройств при НБО стало объектом исследований сравнительно недавно. В первую очередь, это связано с разработкой методов лечения и увеличением продолжительности жизни пациентов с НБО. При этом присутствие психических нарушений у пациентов с НБО, манифестирующих во взрослом возрасте, регистрируется достаточно часто. Ретроспективный анализ пациентов с различными

НБО показывает, что психиатрические симптомы могут оставаться изолированными в течение многих лет, прежде чем появятся другие более специфические органические признаки [33]. Трудности в распознавании сопряжены с неспецифичностью психических нарушений, которые по описанию укладываются в диагностические критерии различных психических расстройств (шизофрения, аффективные расстройства, ОКР, личностные расстройства) [12]. Широкий круг психических нарушений на начальных этапах описан при нарушениях метаболизма гомоцистеина и цикла мочевины, болезни Вильсона, болезни Ниманна-Пика типа С, острой порфирии и церебротендиновом ксантоматозе [17]. Для вышеуказанных состояний диагноз заболевания «на психиатрической стадии» соответствует относительно ранней фазе манифеста НБО, и, следовательно, лечение может иметь максимальную эффективность [14].

У пациентов с психическими расстройствами, так же как и при НБО, чаще, чем в общей популяции выявляются системные нарушения формирования соединительнотканых структур. Так, в мета-анализах показано, что малые физические аномалии (МФА) независимо от регионарной специфичности при шизофрении встречаются достоверно чаще, чем в общей популяции [40,41]. Аналогичная ассоциация была показана между МФА и биполярным расстройством [40], а также расстройствами аутистического спектра [25]. Кроме того, существуют серьезные доказательства ассоциации синдрома гипермобильности суставов с широким кругом психических расстройств [6], что позволяет предполагать общие этиопатогенетические механизмы психических расстройств с рядом известных наследственных синдромов дисплазии соединительной ткани (Элерса-Данло, Марфана), и также свидетельствует о системности патологического процесса при психических расстройствах.

При этом выявление НБО в популяции пациентов с психическими расстройствами при проведении метаболического скрининга оказывается достаточно высоко даже в случае орфанных заболеваний. Метаболический скрининг, проведенный у 268 пациентов с психозом, продемонстрировал у 15 наличие излечимых метаболических нарушений [19]. При обследовании 3867 психиатрических больных частота регистрации острой перемежающейся порфирии (AIP) была 20 раз выше, чем в общей популяции [36].

Тогда встает вопрос: может ли гетерозиготная мутация, если она не приводит к развернутой клинической картине НБО, стать предрасполагающим фактором для развития психических нарушений? В отличие от гомозиготных носителей, у гетерозигот клинические признаки не очевидны, хотя биохимический фенотип может быть обнаружен [35]. Это дает основание предполагать, что у гетерозигот имеется не столь критическое, но, возможно значимое снижение определенных ферментов, что может влиять на определенных этапах на риск формирования и характер психических и соматических нарушений. Развитие кле-

точной биологии дало возможность изменить отношение к гетерозиготам по менделевским заболеваниям. Предполагается, что у гетерозигот нормальная аллель защитит от ожидаемого фенотипа НБО, тогда как мутированный аллель выступает как фактор риска для другого болезненного процесса [34].

Так, у пациентов с синдромом Леш-Нихена [18] выделено несколько вариантов заболевания, помимо полного «классического» включающих и более мягко выраженные фенотипы. У группы с минимальным поражением отмечается только гиперпродукция мочевой кислоты без дополнительных симптомов, а у пациентов с промежуточным вариантом — гиперпродукция мочевой кислоты с рядом неврологических симптомов, но без агрессивных тенденций. Вышеуказанные нарушения происходят из-за изменения функции фермента гипоксантин-гуанин фосфорибозилтрансферазы, связанных с мутациями в длинном плече X-хромосомы HPRT гена. При этом наиболее информативным в определении формирования определенного фенотипа является не сам характер мутации, а её влияние на дальнейшую функцию фермента. Так мутации, ведущие к полному отсутствию функции фермента, способствуют развитию наиболее тяжелого фенотипа заболевания. Промежуточные варианты же развиваются при сохранении некоторой остаточной функции фермента. При этом нейروпсихиатрические нарушения, по данным имеющихся исследований, не являются следствием прямого токсического воздействия пуринов, а возникают из-за нарушений формирования специфических нейрональных путей при отсутствии фермента HPRT. Наиболее уязвимыми в данных случаях являются мезотелэнцефальные дофаминовые пути. Их повреждение в проекции черной субстанции-скорлупы может вести к моторным нарушениям, а в вентральной покрышечной области и префронтальной коре — к нарушениям поведения. Это свидетельствует о влиянии метаболических дисфункций на риски формирования психической патологии уже на стадиях эмбриогенеза.

В то же время опубликованных исследований, изучающих присутствие гетерозиготных мутаций генов НБО у пациентов с психическими расстройствами, мы не обнаружили. Чтобы поддержать эту гипотезу, на начальном этапе целесообразно искать наличие признаков, указывающих на психические расстройства, в семьях пациентов с НБО.

Практическое значение рассмотрения психических расстройств как мультисистемного заболевания очевидно, т.к. дает основание для разработки прогностических моделей, оценки риска побочных эффектов психофармакотерапии, разработки принципиально новых подходов к терапии и т.д. Кроме того, формирование такого подхода даст возможность использовать современные знания о патогенезе соматических заболеваний как базу для понимания патофизиологических механизмов развития психической патологии. Также,

такой подход будет способствовать интеграции психиатрии в общемедицинское пространство, что важно для преодоления стигмы.

Обсуждение

В настоящее время появляется все больше оснований рассматривать психические расстройства как мультисистемные заболевания.

Такой подход представляет интерес не только для объяснения высокой коморбидности соматических и психических нарушений, но и в изучении патофизиологических механизмов, определяющих формирование и течение мультисистемных заболеваний. Следовательно, такой путь может быть базисом для формирования принципиально новых подходов к систематике психических расстройств, имеющих как теоретическое, так и практическое значение. Но для реализации такого подхода необходимо определить «точку опоры», от которой можно отталкиваться. Такой «точкой опоры» может быть изучение связи психических расстройств с НБО.

Врожденные ошибки метаболизма традиционно рассматриваются как нарушения одного гена, хотя признается модифицирующее влияние не только средовых, но и генетических факторов [13]. Тем более, механизмы формирования мультифакториальных заболеваний не могут быть сведены к единственному генетическому варианту. К полигенным мультифакториальным болезненным состояниям приводят дисфункции генов в нескольких генетических локусах. С этих позиций метаболическая медицина — мост для перехода в изучении от хорошо известных мультисистемных моногенных заболеваний к мультисистемным полигенным болезненным состояниям. Для разработки гипотез удобным инструментом может стать модель синергетической гетерозиготности, которая является особым примером эпистазиса или многофакторного наследования, когда множественные локусы (гетерозиготные по вредным мутациям в генах метаболического пути) взаимодействуют, образуя фенотип, который реализуется при влиянии стресса или средовых факторов [34, 39]. Этот подход удобен, т.к. дает возможность тестировать гипотезы на экспериментальных моделях. Кроме того, для ряда НБО разработана фермент-заместительная терапия, которая может стать объектом исследования при обнаружении субстрат-зависимых биотипов.

Надо отметить, что такой подход уже используется в медицине, в частности, при изучении механизмов формирования диабета 2 типа и ожирения [39], паркинсонизма [34], множественной миеломы [5].

Изучение мультисистемной полигенной этиологии психических расстройств осложняется возможностью воздействия метаболических нарушений, обусловленных генетическими особенностями матери пациента, на развивающийся мозг плода во время внутриутробного развития. При этом пациент, страдающий психическим рас-

стройством, может быть носителем нормальных генетических аллельных вариантов, а психическое расстройство формируется как результат дизонтогенеза, обусловленного воздействием патогенетических факторов в пренатальном периоде за счет носительства матерью аллелей, отвечающих за нарушения ферментативной активности и другие биохимические / патофизиологические отклонения. В таком случае дизайн исследований должен строиться исходя из оценки генетических маркеров не только у пациента, но и близких родственников, прежде всего матери пациента, и это может быть актуально для большого спектра психических расстройств, в отношении которых дизонтогенетическая гипотеза является одной из ведущих в понимании этиопатогенеза (шизофрения, БАР, РАС и другие).

Изучение опыта поиска связи психических заболеваний с НБО дает возможность выделить следующие этапы:

1. Выделение НБО, наиболее часто имеющие проявления психических нарушений.
2. Выделение вариантов НБО со сходными психопатологическими проявлениями и разработка протоколов обследования с учетом лабораторных и генетических тестов.
3. Изучение случаев семейной агрегации психических расстройств, случаев психических расстройств с ранней манифестацией и атипичными проявлениями (с неврологическими симптомами).
4. Обнаружение ассоциации отдельных полиморфных аллелей с отдельными психическими и соматическими болезненными проявлениями.
5. Разработка схемы («карты») мультисистемного фенотипического спектра, на основе которой возможно построение более сложных по дизайну исследований, изучающих комплексный вклад различных генетических факторов в развитие мультифакториальных заболеваний и анализирующих патогенетические механизмы развития конкретных симптомокомплексов (субфенотипов) — биотипов, которые могут дать начало принципиально новой систематике психических расстройств.

Заключение

Таким образом, предлагаемая оценка этиопатогенеза всей совокупности психических и соматических симптомов в их взаимодействии и динамике может способствовать выделению отдельных субпопуляций пациентов, имеющих общие патобиохимические и нейрофизиологические нарушения. Учитывая, что выделение таких подтипов предполагается проводить вне диагностических категорий или клинических характеристик, их можно определить как «естественные» биотипы, имеющие общий молекулярно-генетический бэкграунд. Такой подход основывается на ги-

потезе мультиморбидности (психических и соматических заболеваний), определяемой специфическими патофизиологическими пусковыми «хаб-механизмами», маяком для выделения которых могут стать НБО. Это даст возможность создания принципиально новой систематики, имеющей и практическое и теоретическое значение. Но для его реализации и выделения специфиче-

ских механизмов формирования для определенных биотипов мультисистемной патологии необходимо формирование единой исследовательской среды с общими мультидисциплинарными подходами.

Конфликт интересов: Работа выполнена при поддержке гранта РФФИ № 19-015-00420 А.

Литература / References

1. Незнанов Н.Г. Депрессия и риск развития соматических заболеваний Руководство для врачей. Под ред. Н.Г. Незнанова, Г.Э. Мазо, А.О. Кибитов. Москва: Специальное издательство медицинских книг. 2019: 248 с. [Neznanov N.G. Depressiya i risk razvitiya somaticheskikh zabolevanij Rukovodstvo dlya vrachej. Pod red. N.G. Neznanova, G.E. Mazo, A.O. Kibitov. Moskva: Special'noe izdatel'stvo medicinskih knig. 2019:248. (In Russ.)].
2. Незнанов Н.Г., Козлова С.Н., Мазо Г.Э., Шляхто Е.В., Смирнов Б.И. Коморбидность депрессивных расстройств и ишемической болезни сердца: общие аспекты патогенеза. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2015; 115(5):20-26. [Neznanov NG, Kozlova SN, Mazo GE, Shlyakhto NG, Smirnov BI. Comorbidity of depressive disorders and coronary heart disease: general aspects of pathogenesis. Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2015; 115(5):20-26 (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro20151155120-26
3. Рукавишников Г.В., Кибитов А.О., Мазо Г.Э., Незнанов Н.Г. Генетическая детерминированность коморбидности депрессии и соматических заболеваний. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(1):89-96. [Rukavishnikov GV, Kibitov AO, Mazo GE, Neznanov NG. Genetic comorbidity of depression and somatic disorders. Zhurnal Nevrologii I Psikhiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119(1):89-96. (In Russ.)]. doi: 10.17116/jnevro201911901189
4. Akhondzadeh S, Jafari S, Raisi F, et al. Clinical trial of adjunctive celecoxib treatment in patients with major depression: a double blind and placebo controlled trial. *Depress. Anxiety*. 2009; 26(7):607-611. doi: 10.1002/da.20589
5. Arends M, van Dussen L, Biegstraaten M, Hollak CE. Malignancies and monoclonal gammopathy in Gaucher disease; a systematic review of the literature. *Br J Haematol*. 2013; 161(6):832-842. doi:10.1111/bjh.12335
6. Baeza-Velasco C, Pailhez G, Bulbena A, Baghdadli A. Joint hypermobility and the heritable disorders of connective tissue: clinical and empirical evidence of links with psychiatry. *Gen Hosp Psychiatry*. 2015; 37(1):24-30. doi:10.1016/j.genhosp-psych.2014.10.002
7. Clark LA, Cuthbert B, Lewis-Fernández R et al. Three approaches to understanding and classifying mental disorder: ICD-11, DSM-5, and the National Institute of Mental Health's Research Domain Criteria (RDoC). *Psychol Sci Public Interest*. 2017; 18:72-145. doi: 10.1177/1529100617727266
8. Conway CC, Forbes MK, Forbush KT, et al. A Hierarchical Taxonomy of Psychopathology Can Transform Mental Health Research. *Perspect Psychol Sci*. 2019; 14(3):419-436. doi:10.1177/1745691618810696
9. Correll CU, Solmi M, Veronese N, et al. Prevalence, incidence and mortality from cardiovascular disease in patients with pooled and specific severe mental illness: a large-scale meta-analysis of 3, 211, 768 patients and 113, 383, 368 controls. *World Psychiatry*. 2017; 16:163-80. doi: 10.1002/wps.20420
10. Crump C, Winkleby MA, Sundquist K, Sundquist J. Comorbidities and mortality in persons with schizophrenia: a Swedish national cohort study. *Am J Psychiatry*. 2013; 170:324-33. doi: 10.1176/appi.ajp.2012.12050599
11. Cuthbert BN, Kozak MJ. Constructing constructs for psychopathology: the NIMH research domain criteria. *J Abnorm Psychol*. 2013; 122(3):928-937. doi:10.1037/a0034028
12. Demily C, Sedel F. Psychiatric manifestations of treatable hereditary metabolic disorders in adults. *Ann Gen Psychiatry*. 2014; 13:27. doi:10.1186/s12991-014-0027-x
13. Dipple KM, McCabe ER. Phenotypes of patients with «simple» Mendelian disorders are complex traits: thresholds, modifiers, and systems dynamics. *Am J Hum Genet*. 2000; 66(6):1729-1735. doi:10.1086/302938
14. Estrov Y, Scaglia F, Bodamer OA. Psychiatric symptoms of inherited metabolic disease. *J Inher Metab Dis*. 2000; 23(1):2-6. doi:10.1023/a:1005685010766
15. Fusar-Poli P, Solmi M, Brondino N, Davies C., Chae C., Politi P, Borgwardt S., Lawrie SM, Parnas J, McGuire P. Transdiagnostic psychiatry: a systematic review. *World Psychiatry*. 2019; 18(2):192-207. doi: 10.1002/wps.20631
16. Ganesh S, Ahmed P H, Nadella RK, et al. Exome sequencing in families with severe mental illness identifies novel and rare variants in genes implicated in Mendelian neuropsychiatric syndromes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2019; 73(1):11-19. doi:10.1111/pcn.12788
17. Herrera PM, Vélez Van Meerbeke A, Bonnot O. Psychiatric Disorders Secondary to Neurometabolic Disorders. *Trastornos psiquiátricos secundarios a enfermedades neurometabólicas*. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2018; 47(4):244-251. doi:10.1016/j.rcp.2017.05.004
18. Jinnah HA, Sabina RL, Van Den Berghe G. Metabolic disorders of purine metabolism affect-

- ing the nervous system. *HandbClin Neurol.* 2013; 113:1827–1836. doi:10.1016/B978-0-444-59565-2.00052-6
19. Johnstone EC, Cooling NJ, Frith CD, Crow TJ, Owens DG. Phenomenology of organic and functional psychoses and the overlap between them. *Br J Psychiatry.* 1988; 153:770–776. doi:10.1192/bjp.153.6.770
 20. Kamens SR, Robbins BD, Flanagan EH. Introduction to the Special Issues on Diagnostic Alternatives. *Journal of Humanistic Psychology.* 2017; 57(6):567–572. doi: 10.1177/0022167817701253
 21. Kessler RC, Nelson CB, McGonagle KA, Liu J, Swartz M, Blazer DG. Comorbidity of DSM-III-R major depressive disorder in the general population: results from the US National Comorbidity Survey. *Br J Psychiatry Suppl.* 1996; 30:17–30.
 22. Laursen TM, Munk-Olsen T, Gasse C. Chronic somatic comorbidity and excess mortality due to natural causes in persons with schizophrenia or bipolar affective disorder. *PLoS One.* 2011; 6(9):e24597. doi:10.1371/journal.pone.0024597
 23. Maes M, Leonard B, Fernandez A, et al. (Neuro)inflammation and neuroprogression as new pathways and drug targets in depression: from antioxidants to kinase inhibitors. *ProgNeuropsychopharmacolBiol Psychiatry.* 2011; 35(3):659–663. doi:10.1016/j.pnpbp.2011.02.019
 24. Maj M. Why the clinical utility of diagnostic categories in psychiatry is intrinsically limited and how we can use new approaches to complement them. *World Psychiatry.* 2018; 17(2):121–122. doi:10.1002/wps.20512
 25. Manouilenko I, Eriksson JM, Humble MB, Bejerot S. Minor physical anomalies in adults with autism spectrum disorder and healthy controls. *Autism Res Treat.* 2014; 2014:743482. doi:10.1155/2014/743482
 26. McAllister-Williams RH, Anderson IM, Finkelmeyer A, et al. and the ADD Study Team. Antidepressant augmentation with metyrapone for treatment-resistant depression (the ADD study): a double-blind, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Psychiatry.* 2015; 3(2):117–27. doi: 10.1016/S2215-0366(15)00436-8
 27. Millon T. Contemporary directions in psychopathology: scientific foundations of the DSM-V and ICD-11/ edited by T. Millon, R.F. Krueger, E. Simonsen. NY: The Guilford Press, 2010; 3-97:223–242, 263–275.
 28. Mothi SS, Tandon N, Padmanabhan J, et al. Increased cardiometabolic dysfunction in first-degree relatives of patients with psychotic disorders. *Schizophr Res.* 2015; 165(1):103–107. doi:10.1016/j.schres.2015.03.034
 29. National Institute of Mental Health. Sensorimotor Domain Added to the RDoC Framework. January 14, 2019. Retrieved from: <https://www.nimh.nih.gov/news/science-news/2019/sensorimotor-domain-added-to-the-rdoc-framework.shtml>
 30. Pillinger T, D'Ambrosio E, McCutcheon R, Howes OD. Is psychosis a multisystem disorder? A meta-review of central nervous system, immune, cardio-metabolic, and endocrine alterations in first-episode psychosis and perspective on potential models [published correction appears in *Mol Psychiatry.* 2019; 24(6):776–794. doi:10.1038/s41380-018-0058-9
 31. Reininghaus U, Böhnke JR, Chavez-Baldini UY, Gibbons R, Ivleva E, Clementz BA, Pearlson GD, Keshavan MS, Sweeney JA and Tamminga CA. Transdiagnostic dimensions of psychosis in the Bipolar-Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes (B-SNIP). *World Psychiatry.* 2019; 18(1):67–76. doi: 10.1002/wps.20607
 32. Salloum IM. *Psychiatric Diagnosis: Challenges and Prospects/* edited by Ihsan M. Salloum and Juan E. Mezzich. UK: John Wiley & Son. 2009; 1-29: 187–213, 219–262.
 33. Sedel F, Baumann N, Turpin JC, Lyon-Caen O, Saudubray JM, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis.* 2007; 30(5):631–641. doi:10.1007/s10545-007-0661-4
 34. Sidransky E. Heterozygosity for a Mendelian disorder as a risk factor for complex disease. *Clin Genet.* 2006; 70(4):275–282. doi:10.1111/j.1399-0004.2006.00688.x
 35. Stegink LD, Koch R, Blaskovics ME, Filer LJ Jr, Baker GL, McDonnell JE. Plasma phenylalanine levels in phenylketonuric heterozygous and normal adults administered aspartame at 34 mg/kg body weight. *Toxicology.* 1981; 20(1):81–90. doi:10.1016/0300-483x(81)90108-6
 36. Tishler PV, Woodward B, O'Connor J, et al. High prevalence of intermittent acute porphyria in a psychiatric patient population. *Am J Psychiatry.* 1985; 142(12):1430–1436. doi:10.1176/ajp.142.12.1430
 37. Van Os J, Reininghaus U. Psychosis as a transdiagnostic and extended phenotype in the general population. *World Psychiatry.* 2016; 15(2):118–24. doi: 10.1002/wps.20310
 38. Vieta E, Phillips ML. Deconstructing bipolar disorder: a critical review of its diagnostic validity and a proposal for DSM-V and ICD-11. *Schizophr Bull.* 2007; 33(4):886–892. doi:10.1093/schbul/sbm057
 39. Vockley J. Metabolism as a complex genetic trait, a systems biology approach: implications for inborn errors of metabolism and clinical diseases. *J Inherit Metab Dis.* 2008; 31(5):619–629. doi:10.1007/s10545-008-1005-8
 40. Weinberg SM, Jenkins EA, Marazita ML, Maher BS. Minor physical anomalies in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2007; 89(1–3):72–85. doi:10.1016/j.schres.2006.09.002
 41. Xu T, Chan RC, Compton MT. Minor physical anomalies in patients with schizophrenia, unaffected first-degree relatives, and healthy controls: a meta-analysis. *PLoS One.* 2011; 6(9):e24129. doi:10.1371/journal.pone.0024129
 42. Zajecka JM, Fava M, Shelton RC, Barrentine LW, Young P, Papakostas GI. Long-Term Efficacy, Safety, and Tolerability of l-Methylfolate Calcium 15 mg as Adjunctive Therapy With Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. *The Journal of Clinical Psychiatry.* 2016; 77(5):654–660. doi:10.4088/jcp.15m10181

Сведения об авторах

Незнанов Николай Григорьевич — д.м.н., профессор, директор ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, зав. кафедрой психиатрии и наркологии ПСПбГМУ им. И.П. Павлова. E-mail: nezn@bekhterev.ru

Рукавишников Григорий Викторович — к.м.н., научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: grigory_v_r@mail.ru

Касьянов Евгений Дмитриевич — аспирант, младший научный сотрудник отделения эндокринологической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: ohkasyan@yandex.ru

Жилыева Татьяна Владимировна — к.м.н., доцент кафедры психиатрии и медицинской психологии ФГБОУ ВО «Приволжский исследовательский медицинский университет» Минздрава России. E-mail: bizet@inbox.ru

Мазо Галина Элевна — д.м.н., ученый секретарь, руководитель отделения эндокринологической психиатрии, ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: galina-mazo@yandex.ru

Дисфункция эндотелия сосудов — патогенетический фактор в развитии нейродегенеративных заболеваний и когнитивных расстройств

Гончаров Н.В.^{1,2}, Попова П.И.³, Головкин А.С.⁴, Залуцкая Н.М.^{5,6}, Пальчикова Е.И.⁵, Занин К.В.⁵, Авдонин П.В.⁷

¹ НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России, Ленинградская обл.,

² Институт эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН, Санкт-Петербург,

³ Городская поликлиника № 19, Санкт-Петербург,

⁴ Национальный медицинский исследовательский центр им. В.А. Алмазова МЗ РФ, Санкт-Петербург,

⁵ Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева МЗ РФ, Санкт-Петербург,

⁶ Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова МЗ РФ, Санкт-Петербург,

⁷ Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН, Москва

Резюме. Количество публикаций, посвященных исследованию эндотелиальных клеток, с одной стороны, и неврологических заболеваний, с другой стороны, в последние годы стремительно нарастает. При этом слабоизученным остается вопрос о взаимосвязи между состоянием эндотелиального монослоя и клетками нервной системы. В настоящем обзоре представлены имеющиеся сведения о маркерах эндотелия, молекулярных и клеточных механизмах поддержания целостности эндотелиального монослоя, о его нарушениях при некоторых острых и хронических психоневрологических заболеваниях. На молекулярном уровне важнейшим патогенетическим звеном эндотелиальной дисфункции является нарушение баланса ионов Ca^{2+} , что сопряжено с нарушением редокс-баланса клеток и усиленной генерацией активных форм кислорода. Приведены генетические и эпигенетические факторы, обуславливающие нарушения эндотелиального монослоя, причинно-следственные взаимосвязи между ними. Из генетических наиболее изучены моногенные заболевания, связанные с нарушением целостности гемато-энцефалического барьера: это дефицит белковых молекул, обеспечивающих транспорт глюкозы, структурно-функциональную целостность плотных контактов и базальной мембраны самих эндотелиальных клеток, мутации в перичитах и гладкомышечных клетках. Менее изучены мутации, повышающие риск развития известных нейродегенеративных заболеваний, но при этом являющиеся также причиной цереброваскулярной патологии. Болезни малых сосудов — целая группа прежде всего эпигенетически обусловленных заболеваний, клиническим следствием которых часто является сосудистая деменция. Особое внимание уделено одной из наименее изученных проблем — патогенезу заболеваний токсикологической природы, возникающих на разных сроках после острого и хронического отравления органофосфатами. Микроангиопатии, вызванные повреждением эндотелия в центральной и периферической нервной системах, могут быть основной причиной развития отставленных эффектов при отравлении органофосфатами. В отсутствие эффективных средств терапии нейродегенеративных заболеваний, все больше появляется научно-обоснованных сведений о позитивном влиянии структуры питания и здорового образа жизни на состояние кровеносных сосудов и риск развития этих заболеваний.

Ключевые слова: эндотелиальная дисфункция, нейродегенерация, гематоэнцефалический барьер, лимфатическая система, деменция, органофосфаты.

Vascular endothelial dysfunction is a pathogenetic factor in the development of neurodegenerative diseases and cognitive impairment

Goncharov N.V.^{1,2}, Popova P.I.³, Golovkin A.S.⁴, Zalutskaya N.M.^{5,6}, Palchikova E.I.⁵, Zanin K.V.⁵, Avdonin P.V.⁷

¹ Research Institute of Hygiene, Occupational Pathology and Human Ecology, Leningrad Region,

² Sechenov Institute for Evolutionary Physiology and Biochemistry, Russian Academy of Sciences, St.Petersburg,

³ City Polyclinic №19, St.Petersburg,

⁴ Almazov National Medical Research Centre, St.Petersburg,

⁵ V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology, St.Petersburg,

⁶ Pavlov First Saint Petersburg State Medical University, St. Petersburg,

⁷ Koltzov Institute of Developmental Biology, Russian Academy of Sciences, Moscow

Summary. The amount of publications devoted to the endothelial cells, on the one hand, and neurological diseases, on the other hand, has been growing rapidly in recent years. Nevertheless, the relationship between the endothelial monolayer and the cells of the nervous system remains poorly studied. This review presents the available information about endothelial markers, molecular and cellular mechanisms for maintaining the integrity of the endothelial monolayer and the violations in some acute and chronic neuropsychiatric diseases. At the molecular level, the most important pathogenetic link in endothelial dysfunction is an imbalance of Ca^{2+} ions,

which is associated with redox imbalance in the cells and increased generation of reactive oxygen species. Genetic and epigenetic factors that cause these disorders and their cause-and-effect relationships are considered. Of the genetic diseases, the most studied are monogenic diseases associated with impaired blood-brain barrier integrity: this is a deficiency of protein molecules that ensure glucose transport, structural and functional integrity of tight junctions and the basement membrane of endothelial cells themselves, as well as mutations in pericytes and smooth muscle cells. Mutations that increase the risk of developing known neurodegenerative diseases, but are also the cause of cerebrovascular pathology, are less studied. The small vessel diseases constitute a whole group of primarily epigenetically caused diseases, the clinical consequence of which is often vascular dementia. Special attention is paid to one of the least studied problems—the pathogenesis of toxicological diseases that occur at different times after acute and chronic organophosphate poisoning. Microangiopathies caused by damage to the endothelium in the central and peripheral nervous systems can be the main cause for the development of delayed effects in organophosphate poisoning. In the absence of effective therapies for neurodegenerative diseases, more and more evidence is emerging about the positive impact of the nutritional structure and healthy lifestyle on the state of blood vessels and the risk of developing these diseases.

Key words: endothelial dysfunction, neurodegeneration, blood-brain barrier, glymphatic system, dementia, organophosphates

Эндотелиальные клетки (ЭК) выстилают кровеносные и лимфатические сосуды, а также камеры сердца, образуя границу между тканями, с одной стороны, и кровью или лимфой, с другой. Такое стратегическое положение эндотелия обуславливает его важнейшую функциональную роль в регуляции сосудистого тонуса, гемостаза и воспалительных процессов. Повреждение эндотелия может одновременно быть и причиной, и следствием многих заболеваний. О состоянии эндотелия свидетельствует фенотип этих клеток, представленный главным образом (транс)мембранными маркерами (поверхностными антигенами) [1, 12]. Диффузный характер расположения кровеносных сосудов, необходимость обеспечения барьерных функций между кровью и другими тканями организма определяет особое назначение ЭК в поддержании гомеостаза и в развитии многих патологических состояний, в том числе, заболеваний центральной и периферической нервной системы.

Наиболее известными морфологическими фенотипами эндотелия являются непрерывный (гематоэнцефалический барьер, ГЭБ), фенестрированный (экзокринные и эндокринные железы, слизистая оболочка желудка и кишечника, сосудистое сплетение желудочков мозга, клубочки и субпопуляция почечных канальцев), синусоидальный, или прерывистый (печень, селезенка, костный мозг) [12]. Эндотелий ГЭБ представляет собой непрерывный монослой с плотными контактами между клетками, лишенными фенестр, что существенно ограничивает пара- и трансцеллюлярный обмен молекул [9]. Совсем недавно считалось, что ткани мозга лишены лимфатических сосудов, хотя еще в 18 веке итальянский анатом Пало Маскани представил макет лимфатики в менингеальных оболочках мозга. Однако убедительное доказательство существования лимфатического дренажа в ЦНС было получено лишь через два с лишним века благодаря прогрессу в оптических технологиях [8, 65]. В периферических нервных волокнах лимфатический дренаж, который мог бы обеспечить эффективное выведение капиллярного инфильтрата и предотвращать формирование отека, отсутствует [66, 81].

Функциональное состояние сосудов зависит от генетических и эпигенетических факторов. Малые сосуды играют ключевую роль в процессе ауторегуляции мозга. Микрососуды головного мозга составляют 3–4% его объема, их совокупная длина близка к 700 км, а поверхность обмена между кровью и паренхимой головного мозга — около 20 м² [29]. Эндоневральные капилляры нервных волокон также составляют незначительную долю их общего объема, от 2 до 4% [80]. В капиллярах соотношение между поверхностью эндотелия и объемом крови в 100–500 раз больше, чем в артериях и венах, поэтому в них происходят обмен питательными веществами и регуляторными молекулами, а также газообмен [110, 11]. Не удивительно, что патогенез многих, если не всех острых и хронических заболеваний центральной и периферической нервной систем так или иначе связан с нарушением гемато-тканевого барьера; по крайней мере, сведений в пользу такой точки зрения появляется все больше. В настоящее время вопрос стоит не столько о вовлеченности ЭК в патогенез этих заболеваний, сколько о «долевом участии» эндотелия в развитии подобного рода заболеваний, первичности или вторичности нарушений морфофункционального статуса ЭК, их зависимость от генетических и эпигенетических факторов.

Далее мы представим имеющиеся сведения о некоторых маркерах эндотелия, молекулярных и клеточных механизмах поддержания целостности эндотелиального монослоя, о его нарушениях при некоторых острых и хронических заболеваниях центральной и периферической нервной систем. Особое внимание будет уделено патогенезу заболеваний, возникающих на разных сроках после острого и хронического отравления органофосфатами (ОФ).

1. Маркеры эндотелия ГЭБ

Тельца Вейбеля–Палада (WPB), фактор Виллебранда (VWF), ангиотензин-превращающий фермент (АПФ, CD143) и морфология “булыжной мостовой” долгое время служили обязательными критериями идентификации и подтверж-

дения чистоты культуры ЭК [1]. Современный список эндотелиальных маркеров довольно большой, однако ставшие «классическими» маркеры ЭК по-прежнему являются объектом многочисленных исследований, в том числе в области неврологии. Так, было показано, что АПФ не только превращает ангиотензин I в вазоконстрикторный ангиотензин II и расщепляет брадикинин, но также расщепляет белок бета-амиоида [40]. Среди характерных маркеров ГЭБ — тканенеспецифическая щелочная фосфатаза (ТНЩФ), благодаря которой ЭК капилляров головного мозга отличаются от ЭК капилляров других органов [29]. ТНЩФ локализуется в мембранах ЭК кровеносных сосудов головного мозга и в мембранах нейронов, где она индуцирует нейрональную токсичность посредством тау-дефосфорилирования. Эта функция связана с потерей нейронов при болезни Альцгеймера (БА). Уровень ТНЩФ повышается в плазме крови при цереброваскулярных заболеваниях и после черепно-мозговой травмы [29,52]. Экспрессия γ -глутамилтранспептидазы (ГГТ) и моноаминоксидазы (МАО) также характерна для ЭК микрососудов головного мозга [29]. Напротив, тромбомодулин практически отсутствует в ЭК головного мозга, хотя в ЭК других органов его экспрессия отчетливо выражена [110].

2. Пери- и параваскулярный транспорт. Глимфатическая система

Внеклеточная жидкость головного мозга включает в себя интерстициальную жидкость (ИСЖ) во внеклеточных пространствах паренхимы головного мозга и спинномозговую жидкость (СМЖ) в желудочках и субарахноидальном пространстве. При исследовании роли белков и других веществ плазмы крови на когнитивные функции необходимо учитывать особенности притока и оттока ИСЖ и СМЖ. Выявлено два пути их перемещения: интрамуральный периартериальный дренаж ИСЖ и дренаж СМЖ по т.н. глимфатической системе. Дисфункция этих путей способствует развитию дисфункции мозга и когнитивных расстройств [109]. Периваскулярная интерстициальная жидкость движется в стенках артериальных сосудов в обратном по отношению к кровотоку направлении, поступая в субарахноидальные пространства, заполненные спинномозговой жидкостью, после чего объединенная жидкость стекает в менингеальные лимфатические сосуды и шейные лимфатические узлы [105]. Глимфатическая система описана в 2012 году в эксперименте на мышах [45]. Глимфатические каналы формируются в интерстиции при потере значительного объема цитоплазмы глиальными клетками (около 60%) во время медленного сна. Поток тканевой жидкости (параваскулярный транспорт) приводится в движение пульсацией пенетрирующих артерий и направлен, соответственно, из периартериального пространства к перивенозному (пространства Вирхова-Робена). Вывод катаболитов (растворимых протеинов, небольших липо-

фильных молекул и др.) облегчается при помощи формирования астроглиальных муфт на венулах. До 50% глиоваскулярного интерфейса муфт состоит из кассетно расположенных аквапориновых каналов AQP4 [46,77]. На уровне капилляров растворенные вещества диффундируют через внеклеточные пространства и поступают в кровь через транспортные системы ЭК и перицитов [105]. Ряд авторов рассматривает глимфатическую систему в качестве ключевой составляющей патогенеза БА.

4. Транс- и парацеллюлярный транспорт

Транспортные системы ГЭБ включают в себя системы эндотелиальных клеток и перицитов. В эндотелиальных клетках имеется транспорт растворенных молекул посредством ферментов и каналов (solute carrier-mediated transport, CMT), рецептор-опосредованный (receptor-mediated transport, RMT), активный транспорт и транспорт ионов. CMT-системы обеспечивают транспорт углеводов, аминокислот, монокарбоксилатов, гормонов, жирных кислот, нуклеотидов, органических анионов и катионов, аминов, холина и витаминов со строгой субстратной специфичностью и направленностью. RMT-системы транспортируют белки, включая трансферрин, инсулин, лептин, аргинин, вазопрессин, бета-амилоид (A β), гликозилированные белки и аполипопротеины E (APOE) и J (APOJ). Активный транспорт включает в себя АТФ-связывающие кассетные транспортеры (ABC), которые транспортируют ксенобиотики, лекарственные средства, лекарственные конъюгаты и нуклеозиды из эндотелия в кровь. Ионный транспорт обеспечивает перемещение ионов Na⁺, K⁺, Cl⁻, HCO³⁻, H⁺ и Ca²⁺ в ЭК и наружу через АТФазы, унипортеры, обменники и симпортеры [105]. Плотность эндотелиальной выстилки обеспечивается несколькими типами молекул. Ближайшие к базолатеральной мембране адгезивные контакты представлены эндотелиальным (VE) кадгерином и молекулами адгезии эндотелиальных клеток и тромбоцитов-1 (PECAM-1, CD31). Щелевые контакты образуют гемиканалы между эндотелиальными клетками посредством коннексина-30 (CX30) и CX43. Далее обычно следуют молекулы адгезии эндотелиальных клеток (ECAM) и молекулы адгезии JAM-A, -B и -C. Ближайшие к апикальной мембране плотные контакты образованы стимулированным липолизом липопроотеином (LSR)/ангулином-1, клаудином-1, -3, -5 и -12, а также окклюдином, который в первую очередь ограничивает параклеточную диффузию растворенных веществ и ионов через эндотелиальный монослой. Клеточные матрицы (скаффолды) zonula occludens ZO-1, -2 и -3 связаны с мембранами клаудинами и окклюдином, с одной стороны, и с актиновыми и винкулиновыми нитями цитоскелета, с другой стороны. Дистрофин функционирует в качестве скаффолда для актина и винкулина, формируя эндотелиальный цитоскелет [105]. Адгезивные контакты образуют гомотипические взаимодействия между соседними клетками и взаимодействуют

с цитоплазматическими катенинами, которые, в свою очередь, взаимодействуют с цитоскелетом. При воспалении адгезивные контакты разъединяются, и через образующиеся щели происходит диффузия малых молекул и миграция лейкоцитов [91]. Эндотелиальные клетки ГЭБ в норме имеют низкую экспрессию молекул адгезии лейкоцитов, что делает практически невозможным проникновение иммунных клеток в ЦНС. При повреждении ЭК экспрессия адгезивных молекул повышается, создавая благоприятные условия для проникновения лейкоцитов в паренхиму мозга. Так, PECAM-1 и его растворимая форма (sPECAM-1) являются маркерами нейродегенеративных заболеваний, при которых выявлено нарушение целостности ГЭБ. PECAM-1 поддерживает целостность кровеносных сосудов и участвует, несмотря на название, главным образом во взаимодействии лейкоцитов с эндотелием и их трансэндотелиальной миграции при воспалении [50]. ICAM-1 (межклеточная молекула адгезии, CD54) — одна из главных молекул адгезии, которая обуславливает изменения проницаемости сосудов и трансэндотелиальной миграции лейкоцитов. ICAM-1 связывается с интегринами CD11/CD18 и LFA-1 лейкоцитов, в основном нейтрофилов, после чего они легко проникают в ткани [117]. Важно отметить, что это взаимодействие обуславливает усиленную генерацию H_2O_2 нейтрофилами, т.е. является необходимым условием формирования положительной обратной связи. Экспрессия ICAM-1 увеличивается после активации ЭК активными формами кислорода (АФК) и провоспалительными стимулами, действие которых опосредуется сигнальными путями с участием Akt/PKB, NF- κ B, MAP-киназы p38 и ERK1/2 [3,7,61]. В ЭК сосудов мозга экспрессия ICAM-1 увеличивается через 4 ч после действия стимула и остается повышенной до 72 ч даже после кратковременного воздействия [115].

5. Молекулярные механизмы повреждения и гибели ЭК

Воздействие многих факторов определяет фенотип и продолжительность жизни ЭК. В течение минут они реагируют на изменения гемодинамики, а также на вазоактивные, тромбогенные или воспалительные агенты. Быстрые ответы следуют за линейными рецептор-опосредованными сигнальными путями, сопряженными с входом и/или мобилизацией ионов кальция, активацией фосфорилирования и различных ферментов. Во многих случаях дисбаланс кальция предшествует АФК-индуцированной дисфункции ЭК. Резервуарами ионов кальция служат эндоплазматический ретикулум (ЭР), митохондрии, аппарат Гольджи и лизосомы. В ЭК около 75% ионов Ca^{2+} находится в ЭР и до 25% — в митохондриях [69]. Митохондрии ЭК представляют собой разветвленную сеть, находящуюся в плотном контакте с кальциевыми каналами ЭР и плазматической мембраной [68]. Реперфузия/реоксигенация индуцирует кальциевые колебания [42], которые влияют на состо-

яние митохондрий и усиливают генерацию АФК [22], а также экспрессию и экзоцитоз молекул адгезии [44]. Это усугубляет патологическое состояние эндотелия за счет инфильтрации лейкоцитов, которые вырабатывают собственные АФК. В свою очередь, АФК активируют IP3- и риадиноновые кальциевые каналы ЭР и некоторые каналы суперсемейства TRP плазматической мембраны, что приводит к кальциевой перегрузке ЭК [6,89]. В ЭК TRPM2 рассматривается в качестве основных каналов для входа ионов Ca^{2+} [73]. TRPM2 — неселективные катионные каналы, их эндогенными лигандами являются ADP-рибоза (ADPr) и никотинадениндинуклеотидфосфата (NAADP), но ионы Ca^{2+} и молекулы H_2O_2 могут потенцировать активацию TRPM2 [104]. Каналы TRPM2 считаются сенсорами оксидативного стресса и редокс-статуса клеток, а их активация усиливает дисфункцию эндотелия и повышает вероятность гибели клеток [39]. Так, внеклеточное накопление бета-амилоида нарушает эндотелиальную структуру и функцию посредством активации TRPM2, приводя к перегрузке клеток ионами Ca^{2+} и вазомоторной дисфункции [58].

Источники АФК, действующие на эндотелий, находятся в самих ЭК и находящихся рядом (постоянно или временно) клетках, главным образом это клетки врожденного иммунитета — нейтрофилы, моноциты, макрофаги. Среди источников АФК — митохондрии, NADPH-оксидазы, ксантиноксидаза, пероксидазы, NO-синтазы, цитохром P450, циклооксигеназы, липоксигеназы, моноаминоксидазы, гемоглобин эритроцитов [34,35]. Клетки врожденного иммунитета могут генерировать относительно высокие концентрации АФК для борьбы с патогенами. В то же время, низкие концентрации АФК постоянно образуются практически во всех клетках организма и выполняют сигнальные функции в качестве вторичных посредников в редокс-чувствительных сигнальных путях. Исследование механизмов модуляции внутриклеточного гомеостаза, роли эндогенных и экзогенных источников АФК необходимо для понимания патогенеза заболеваний, действия лекарственных и токсических веществ [6]. Пероксид водорода (H_2O_2) наиболее стабилен по сравнению с другими АФК, при этом он не является радикалом и может свободно проникать через клеточную мембрану ЭК, активируя NOX-2, усиливая оксидативный стресс и повышая тромбогенность ЭК [19]. В то же время, у нокаутных по гену *Nox-2* мышей отмечено нарушение синаптической пластичности и ухудшение показателей когнитивности [57]. Более того, NOX-2-генерируемые АФК необходимы для поддержания мозгового кровотока и функционального состояния нейронов. Среди механизмов запуска эндогенной генерации АФК и модуляции функционального состояния эндотелиальных и гладкомышечных клеток сосудов отметим открытые нами феномены усиления чувствительности некоторых подтипов серотониновых рецепторов и возможную роль двупоровых каналов в качестве триггеров такого рода процес-

сов [17,18,108]. Так что предполагаемая стратегия воздействия на NADPH-оксидазу и уровень АФК при лечении цереброваскулярных заболеваний не настолько проста, как может показаться на первый взгляд, и требует дальнейшего изучения.

6. Моногенные заболевания, связанные с нарушениями ГЭБ

У человека выявлен целый ряд моногенных заболеваний, связанных с нарушением целостности ГЭБ. Их можно условно разделить на три группы, в зависимости от ткани, где то или иное нарушение проявляется исключительно или преимущественно [105]. Эндотелиальные нарушения связаны прежде всего с дефицитом транспортера глюкозы (GLUT1). Также известны нарушения синтеза белка MFSD2a (major facilitator superfamily domain-containing protein 2a), обуславливающие развитие одной из разновидностей микроцефалии, и монокарбоксилатного транспортера-8 (MCT8), приводящие к формированию синдрома Аллана-Херндона-Дадли. Кавернозные мальформации головного мозга (CCM) вызваны мутациями в эндотелиальных белках CCM1–3. Моногенные заболевания, влияющие на плотные контакты ЭК, включают нарушения синтеза окклюдина (синдром Pseudo-TORCH 1) и соединительных адгезивных молекул 3 (JAM3, вызывает геморрагическое повреждение мозга, субэпендимальную кальцификацию и врожденную катаракту). Нарушения базальной мембраны связаны с мутациями, затрагивающими альфа-цепь коллагена IV типа (COL4A1 и COL4A2), которые приводят к порэнцефалии, внутримозговым кровоизлияниям и болезням малых сосудов. Третья группа генетических нарушений связана с перичитами: мутации в гене тромбоцитарного фактора роста BB (PDGF-BB), рецептора PDGF- β (PDGFRB), 2-го члена 20-го семейства растворенных носителей (SLC20A2), ксенотропного и политропного ретровирусного рецептора 1 (XPR1) обуславливают идиопатическую кальцификацию базальных ганглиев. Мутации в гладкомышечных клетках сосудов — это прежде всего в гене белка Notch3 и в гене сериновой пептидазы-1 (HTRA1), что обуславливает развитие церебральной аутосомнодоминантной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CADASIL) и церебральной аутосомно-рецессивной артериопатии с подкорковыми инфарктами и лейкоэнцефалопатией (CARASIL) соответственно.

Генетические мутации, которые повышают риск развития нейродегенеративных заболеваний, таких как БА, болезнь Паркинсона (БП), болезнь Хантингтона (БХ) и боковой амиотрофической склероз (БАС), также являются причиной морфофункциональных нарушений ГЭБ и цереброваскулярной патологии [105]. Так, при генетически обусловленной БА описаны васкуло-тропные мутации белка-предшественника амилоида (APP) E692G (Flemish), E693Q (Dutch), E693K (Italian), E693G (Arctic) и D694N (Iowa), кото-

рые приводят к выраженной церебральной амилоидной ангиопатии (CAA), сопровождающейся значительным нарушением целостности ГЭБ. NH2-терминальные мутации APP — KM670/671NL (Swedish) и A673 (Icelandic) — приводят к умеренной CAA и менее выраженным нарушениям ГЭБ. Состояние сосудов мозга у людей-носителей COOH-концевых мутаций APP — V715M (French), V715A (German), I716V (Florida), V717I (London), V717F (Indiana) и L723P (Australian) не изучена, однако нарушение ГЭБ было показано в эксперименте на трансгенных моделях, несущих мутации Florida, London, Indiana. Нарушения ГЭБ и цереброваскулярная дисфункция выявлены у людей с различными мутациями гена *PSEN1* (кодирует белок пресенилина-1, PS-1 [99], а также в случае наиболее распространенной мутации гена *PSEN2* (N141I) и гена *APOE4* (кодирует аполипопротеин E, APOE4, основной генетический фактор риска sporadicческой БА).

Из других модифицированных мутациями релевантных белков отметим связывающий фосфатидилинозитол белок сборки клатрина (PICALM, phosphatidylinositol binding clathrin assembly protein) и кластерин (CLU), которые регулируют клиренс бета-амилоида через ГЭБ, тогда как сортилин-подобный рецептор-1 (SORL1), экспрессируемый в ЭК головного мозга, регулирует в ГЭБ сигналинг, инициируемый PDGF-BB и LRP1. При БАС мутации SOD1 (G93A, G85R и G37R) обуславливают раннее и довольно выраженное нарушение ГЭБ и гемато-спинномозгового барьера (ГСМБ). К патологии ГЭБ приводит мутация в белке хантингтина (экспансия нуклеотидных CAG-повторов), вызывающая БХ. При БП богатая лейцином мутация повторной киназы-2 (LRRK2) приводит к семейному варианту БП, а мутация G2019S LRRK2 обуславливает достаточно выраженное повреждение ГЭБ. Мутации в гене множественной лекарственной устойчивости (MDR1) также приводят к дисфункции ГЭБ [105].

7. Болезни малых сосудов и сосудистая деменция

Болезнь малых (мелких) сосудов головного мозга (БМС) — это обобщенное название нескольких заболеваний, отличающихся по этиологии, механизмам патогенеза и связанных с поражением мелких артерий, артериол, венул и капилляров головного мозга. Признаками БМС при радиологических исследованиях являются небольшие субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивные участки белого вещества, периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга. Основные клинические проявления БМС — это инсульт, снижение когнитивных функций, деменция, психические расстройства, патологическая походка и недержание мочи. В настоящее время не существует эффективных средств терапии этого состояния [62]. В отличие от крупных сосудов, визуализация мелких сосудов *in vivo* представляет собой сложную задачу,

поэтому контролировать развитие заболевания довольно трудно. БМС может прогрессировать на протяжении многих лет без каких-либо симптомов, она широко распространена среди пожилых людей, являясь предшественником инсульта и сосудистой деменции. Установлена связь между МРТ-признаками БМС, деменцией и БА [75]. Нефокальные транзиторные неврологические приступы также связывают с БМС [83].

В соответствии с этиопатогезом существует несколько классификаций БМС. Наиболее распространенными формами БМС являются амилоидные (спорадическая и наследственная церебральная амилоидная ангиопатия, ЦАА) и неамилоидные БМС, возникшие вследствие возрастных и/или сосудистых факторов риска, напр., артериосклероза. Менее распространенные формы БМС — это наследственные и генетические, которые достаточно легко отличаются от ЦАА (напр., болезнь Фабри, CADASIL и CARASIL), воспалительные и иммунологически опосредованные БМС, венозный коллагеноз, неамилоидная дегенерация микрососудов при БА, пострадиационная ангиопатия и ряд других [75]. Повреждение ЭК усиливает нарушение регуляции кровотока и приводит к развитию подкорковой сосудистой деменции (СД). Большинство факторов риска БМС являются факторами риска СД и когнитивных расстройств. Одним из наиболее известных факторов риска БМС и СД является гипертония, однако пониженное давление может быть еще более опасным фактором по сравнению с гипертонией. В конечном счете, критическим фактором развития деменции, связанной с БМС, является снижение регионального кровотока вследствие гипоперфузии, гипоксии, ишемии, инсульта [23]. СД — необратимое состояние, сопровождающееся прогрессирующим снижением когнитивных функций, проблемами с памятью, речью и социальными возможностями.

По оценкам ВОЗ, к 2050 году численность населения, страдающего деменцией, увеличится как минимум до 100 миллионов, 15% из которых будут с диагнозом СД [79], что делает СД вторым по распространенности типом деменции после БА. Большая часть СД обусловлена церебральной гипоперфузией [70]. ЭК микрососудов мозга в наибольшей степени страдают от гипоперфузии, в результате которой нарушается целостность ГЭБ. Дисфункция ЭК и гипоперфузия взаимодополняют друг друга, образуя порочный круг, хотя молекулярные механизмы такого взаимодействия очень слабо изучены [113]. Основными факторами риска развития СД являются старение, ожирение, гипертония, диабет, гиперхолестеринемия, гипергомоцистеинемия, атеросклероз и инсульт. Хроническая или острая гипоперфузия головного мозга приводит к оксидативному стрессу, который является основной или триггером патогенеза. У пациентов с СД выявлены морфофункциональные и ультраструктурные изменения ЭК, такие как снижение содержания митохондрий, усиление пиноцитоза, уменьшение количества плот-

ных контактов, снижение плотности капилляров [113].

Повышение проницаемости сосудов в результате инсульта у пациентов, страдающих сосудистой деменцией, способствует усугублению когнитивных нарушений. В то же время, компоненты плазмы крови могут проникать в паренхиму мозга в области гиппокампа и перивентрикулярных участков, где нет классического ГЭБ и проницаемость сосудов исходно повышена [109]. Развитие атеросклероза в среднем возрасте повышает вероятность развития СД и БМС, притом что атеросклероз не определяет развитие БА [36].

8. Роль эндотелия сосудов при эпигенетически обусловленных неврологических заболеваниях

При хронических нейродегенеративных заболеваниях и острых неврологических расстройствах наблюдаются морфофункциональные нарушения сосудов, которые не связаны с генетическими мутациями. В настоящем разделе мы рассмотрим некоторые из этих заболеваний, которые достаточно хорошо известны и для которых данный аспект патогенеза более или менее понятен.

8.1. Болезнь Альцгеймера

Основными факторами риска, влияющими на цереброваскулярную дисфункцию и развитие БА, являются гипертония, диабет, гиперлипидемия, сердечно-сосудистые заболевания, а также загрязнение окружающей среды и малоподвижный образ жизни [105]. Более того, ранняя цереброваскулярная дисфункция является неотъемлемым атрибутом БА и сопряженных с ней когнитивных нарушений, наряду с классическими маркерами — бета-амилоидными бляшками и гиперфосфорилированными тау-белками [15].

8.2. Болезнь Паркинсона

Этиология идиопатической БП очень слабо изучена, но предполагается, что сосудистые факторы ускоряют возникновение двигательных и когнитивных нарушений на ранних стадиях БП [67]. Дисфункция кровеносных сосудов отмечена во всех базальных ганглиях пациентов с БП, она обусловлена нарушением целостности ГЭБ и морфофункциональными признаками поражения ЭК. Выявлены микрокровоизлияния, снижение активности процесса выведения ксенобиотиков, aberrantный ангиогенез с повышенным количеством ЭК, снижение количества плотных и адгезивных контактов, изменения базальной мембраны капилляров [38, 88]. Это рано или поздно приводит к нейротоксическим накоплениям фибриногена и фибрина, тромбина, плазминогена и плазмина, а также к экстравазации эритроцитов, выделению гемоглобина (Hb) и железа (Fe^{2+}), генерации АФК. Все эти факторы повреждают дофаминергические нейроны черной субстанции, в них накапливаются тельца Леви, образующиеся из ни-

тевидных олигомеров α -синуклеина. Следует отметить, что микрокровоизлияния более распространены у пациентов с БП, имеющих клинические признаки деменции, по сравнению с пациентами без деменции, а также коррелируют с поражениями белого вещества [38]. При исследовании роли ЭК в патогенезе БП важно понимать, что α -синуклеин может пересекать ГЭБ в обоих направлениях и что его выведение из мозга через ГЭБ представляет собой LRP1-опосредованный транцитоз, тогда как переносчик ABCB1 (P-gp) в этом процессе не задействован [103]. Что касается поступления α -синуклеина в мозг из кровеносного русла, было показано, что оно возрастает после воздействия эндотоксина (липолисахарида) на эндотелий ГЭБ [103].

Для улучшения двигательных симптомов при БП обычно используется глубокая стимуляция головного мозга (метод хирургического лечения, заключающийся в имплантации устройства, которое посылает электрические импульсы в определенную часть мозга). Ее эффективность связана с улучшением состояния микрососудов головного мозга [88]. У пациентов с БП после глубокой стимуляции наблюдается увеличение длины и плотности капилляров, увеличение экспрессии белков плотных и адгезивных контактов, уменьшение периваскулярного IgG.

8.3. Боковой амиотрофический склероз

Примерно в 90% случаях БАС возникает спорадически без явных генетических оснований [13]. При этом имеются веские доказательства повреждения ГЭБ и гемато-спинномозгового барьера (ГСМБ). Имеет место утрата межэндотелиальных плотных контактов и нарушение целостности ГЭБ и ГСМБ, что приводит к экстравазации эритроцитов и накоплению в периваскулярном пространстве белков плазмы крови (фибрин, фибриноген, тромбин, IgG и др.), которые обнаруживаются в спинном мозге и моторной коре у людей со спорадическими и семейными формами БАС, а также при моделировании заболевания у грызунов с различными человеческими мутациями *SOD1* [32, 33, 116]. Экстравазия эритроцитов приводит к высвобождению нейротоксического гемоглобина (Hb) и свободного железа (Fe^{2+}), что способствует образованию АФК и гибели двигательных нейронов. Белки плазмы крови (напр., фибриноген) активируют микроглию, усиливая гибель двигательных нейронов. Перикапиллярные ножки астроцитов становятся отекающими и отделяются от капилляров, периваскулярное пространство расширяется, базальная мембрана разрушается [105].

8.4. Рассеянный склероз (РС)

Это заболевание аутоиммунной природы, при котором клетки иммунной системы (периферические макрофаги, Т- и В-лимфоциты) проникают в мозг через поврежденный ГЭБ и атакуют миелиновую оболочку нервных волокон [82]. Ключевым

патофизиологическим событием является инфильтрация энцефалитогенных лейкоцитов в ЦНС через ГЭБ на уровне капилляров и посткапиллярных венул, которая включает в себя этапы захвата, роллинга, активации, адгезии, переползания (кролинга), транс- или параклеточного диапедеза. Отличительными признаками РС являются сосудистая дисфункция, нейровоспаление и дегенерация олигодендроцитов, демиелинизация и потеря нейронов. Начинается все с нарушения целостности ГЭБ, накопления нейротоксических белков плазмы крови (главным образом фибриногена и фибрина), снижения экспрессии белков плотных контактов и дегенерации ЭК. Процесс проникновения лейкоцитов связан с непрерывным молекулярным взаимодействием лейкоцитов и ЭК. Захват и роллинг лейкоцитов опосредованы взаимодействием между гликопротеиновым лигандом Р-селектина-1 лейкоцитов (PSGL1, CD162) и эндотелиальными Е- и Р-селектинами (CD62). Адгезия опосредована взаимодействиями между лейкоцитарными антигенами LFA-1 (интегрин $\alpha L\beta 2$) и VLA-4 (интегрин $\alpha 4\beta 1$) и эндотелиальными антигенами ICAM-1 (CD54) и VCAM-1 (CD106). Переползание (кролинг) опосредовано главным образом межклеточными адгезионными белками эндотелия ICAM-1 и ICAM-2. Для трансэндотелиального диапедеза помимо экспрессии ICAM-1 необходима экспрессия других эндотелиальных белков: кавеолина-1, JAM-A (адгезионная молекула плотных контактов), PECAM1 (CD31) и CD99 (О-гликозилированный трансмембранный белок). Со стороны лейкоцитов необходима экспрессия $\alpha 4$ -интегрина (CD49), LFA-1, PECAM1 и CD99. Параклеточный диапедез регулируется эндотелиальными VE-кадгеринами, JAM-A, ESAM, PECAM1, CD99 и лейкоцитарными LFA-1, PECAM1 и CD99 [105].

8.5. Другие хронические нейродегенеративные заболевания

В данном разделе отметим ВИЧ-ассоциированную деменцию (ВАД) и хроническую травматическую энцефалопатию (ХТЭ). ВИЧ-инфицированные моноциты/макрофаги проходят через ГЭБ и проникают в мозг [102]. Постмортальные исследования мозга при ВАД или ВИЧ-энцефалите свидетельствуют о дегенерации микрососудов и повреждении ГЭБ, снижении количества плотных контактов, разрушении базальных мембран капилляров, снижении экспрессии ABCB1 (P-gp) эндотелиальными клетками микрососудов мозга [87]. Кроме того, МРТ-исследования свидетельствуют о болезни мелких сосудов у пациентов с ВАД [71].

ХТЭ характеризуется периваскулярным накоплением TAR-ДНК-связывающего белка-43 (TDP-43) и нейрофибриллярных клубков гиперфосфорилированного тау-белка [21]. Болезнь развивается главным образом у спортсменов: футболистов, борцов, боксеров. В постмортальных исследованиях выявляют отек мозга, расширенные перива-

скулярные пространства, инфильтрацию лейкоцитов, периваскулярные макрофаги, содержащие гемосидерин [105].

8.6. Острые неврологические расстройства

Среди острых неврологических расстройств, связанных с поражением ЭК сосудов мозга, наиболее известными являются инсульт, эпилепсия, травматические поражения головного и спинного мозга. Дисфункция ГЭБ является характерной особенностью как ишемического, так и геморрагического инсульта [54]. При ишемическом инсульте, который диагностируют примерно в 85% случаях всех инсультов, происходит выход клеток и плазмы крови в паренхиму головного мозга вследствие нарушения целостности эндотелиального монослоя [51]. Связанное с этим нарушение водного и ионного гомеостаза приводит к отеку мозга, а инфильтрация лейкоцитов усиливает воспалительные реакции [43]. Повышение проницаемости ГЭБ — процесс двухфазный. Первая фаза обусловлена изменениями цитоскелета ЭК через 30–60 мин после ишемии/реперфузии, вторая фаза — ферментативным расщеплением белков плотных контактов после рекрутирования воспалительных клеток [100].

Повреждение сосудов — одно из ключевых звеньев патогенеза после черепно-мозговой травмы (ЧМТ) [20, 37]. Дисфункция или разрыв микрососудов ГЭБ активирует коагуляцию, в результате резко снижается кровоток, белки плазмы крови (фибрин, фибриноген, тромбин, альбумин и др.) проникают в мозг. Как и при инсульте, изменения ГЭБ после ЧМТ происходят в две фазы: первая — в течение нескольких часов после травмы, вторая — примерно через трое суток, когда происходит активация воспалительных клеток.

Разрушение ГСМБ после повреждения спинного мозга обуславливает проникновение лейкоцитов в поврежденную паренхиму и способствует его вторичному повреждению [60]. В экспериментах на грызунах установлено, что нарушение целостности ГСМБ происходит в течение 5 мин после травмы спинного мозга, тогда как на восстановление требуется до 28 дней после травмы, при условии отсутствия новой [114]. Возможно двухфазное открытие барьера: первый пик утечки белков плазмы крови наступает через несколько часов после травмы, второй пик — через 3–7 суток.

При эпилепсии повышена плотность микрососудов, отмечено снижение количества плотных контактов и утечка IgG [94]. Дисфункция ГЭБ положительно коррелирует с частотой приступов и не связана с потерей нейронов. Связь между эпилепсией и нарушением ГЭБ является двунаправленной: нарушение целостности ГЭБ — например, вследствие ЧМТ, — может стать причиной эпилепсии; с другой стороны, изменения проницаемости ГЭБ могут привести к прогрессированию эпилепсии, что усложняет лечение [55].

9. О роли эндотелия в развитии патологии, индуцированной органофосфатами

Органофосфаты (ОФ) принадлежат к числу четырех наиболее распространенных и опасных ксенобиотиков, обладающих нейротоксическим эффектом (три других — это свинец, метилртуть и полихлорированные бифенилы) [85]. В настоящее время идентифицируют четыре состояния, обусловленные нейротоксическим действием ОФ: холинергический синдром (криз), промежуточный синдром, ОФ-индуцированная отставленная полинейропатия (ОФИП) и нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ОФ (НПР) [48].

9.1. Холинергический синдром

Это наиболее известное и хорошо изученное состояние, которое регистрируется ежегодно по всему миру, но в первую очередь в слаборазвитых и развивающихся странах, где не очень строго следят за соблюдением правил безопасности при работе с фосфорорганическими пестицидами и где довольно высокий уровень попыток суицида с применением ОФ. Смертность при острых отравлениях составляет не менее 15% [49]. Клинические симптомы и диагностические критерии холинергического синдрома описаны во многих статьях и учебниках по токсикологии (см., напр., [4, 48]). Они связаны, прежде всего, с подавлением активности синаптической ацетилхолинэстеразы (АХЭ), последующим накоплением ацетилхолина и, как следствие, гиперактивацией никотиновых и мускариновых рецепторов.

Одним из клинических проявлений и ближайших последствий острого отравления органофосфатами является эпилептический статус (эпистатус). Это состояние, при котором эпилептические припадки следуют один за другим (обычно более 30 мин), и в промежутках между припадками больной не приходит в сознание. Радикальным отличием эпистатуса от единичного эпилептического припадка является неспособность организма к его купированию. Ранняя фаза судорожной активности (холинергическая фаза токсикогенной стадии отравления, до 5 мин после начала приступа) сначала обретает смешанную холинергическую и нехолинергическую модуляцию (5–40 мин), а затем трансформируется в нехолинергическую фазу токсикогенной стадии отравления [106]. При эпистатусе происходит инактивация ГАМК_A-рецепторов вследствие их интернализации, но активация NMDA-рецепторов вследствие повышения их экспрессии в синаптических мембранах [78]. Нейропатология, вызванная судорогами, обусловлена прежде всего глутаматергической эксайтотоксичностью вследствие дисбаланса возбуждающих и тормозных механизмов ЦНС. Неконтролируемый эпистатус существенно повышает риск повреждения головного мозга даже при своевременном оказании медицинской помощи и без серьезных сопутствующих заболе-

ваний [28]. Одним из критериев целостности ГЭБ является его высокая селективность по отношению к белкам плазмы крови, в частности к альбумину. Когда целостность ГЭБ не нарушена, альбумин практически отсутствует в паренхиме головного мозга. Однако альбумин был обнаружен в коре головного мозга грызунов при моделировании эпистатуса с применением пилокарпина и диизопропилфторфосфата (ДФФ) [96, 111].

9.2. Промежуточный синдром

Это состояние возникает с частотой от 7,7% до 84% в течение 1-4 суток после острого отравления органофосфатами, когда клинические признаки (симптомы) холинергического синдрома (миоз, фасцикуляции и т.д.) уже не проявляются [47]. Это состояние является следствием поражения нервно-мышечных синапсов дыхательных мышц (диафрагма, межреберные мышцы), сгибателей шеи, отводящих мышц плеча и сгибателей бедер, однако его этиология и факторы риска все еще малопонятны. Дыхательная недостаточность является не только одним из клинических признаков промежуточного синдрома, но и основным фактором вероятного танатогенеза. На молекулярном и ультраструктурном уровне развитие промежуточного синдрома и сопряженной с ним миопатии связывают с продолжительным ингибированием АХЭ, десенситизацией и сниженной экспрессией никотиновых рецепторов, оксидативным стрессом, некрозом мышечных волокон [10].

Продолжительность искусственной вентиляции легких при остром отравлении ОФ может стать одним из факторов риска, определяющих заболеваемость и смертность, наряду с возрастом и тяжестью отравления [84]. Причиной тому является повышение уровня газовых микроэмбол и/или гипероксия: эти факторы обуславливают активацию эндотелиальных гидролаз и, как следствие, уменьшение толщины эндотелиального гликокаликса, что, в свою очередь, приводит к нарушению механотрансдукции, генерации оксида азота эндотелиальными клетками, повышению уровня АФК и проницаемости эндотелиального монослоя [76]. В организме человека в норме эндотелиальный слой гликокаликса удерживает до 1 литра плазмы крови (20%), мажорным белком которой является альбумин; эта пристеночная фракция плазмы имеет повышенное коллоидно-осмотическое (онкотическое) давление, составляющее порядка 60% всего онкотического давления плазмы крови [86]. Уменьшение гликокаликса приводит к уменьшению онкотического давления и гиповолемии, так что соответствующая компенсация могла бы стать одним из терапевтических факторов при остром отравлении ОФ с целью снижения риска смертельного исхода и предупреждения оставленной патологии. И действительно, описаны случаи успешного применения свежезамороженной плазмы при лечении промежуточного синдрома [119].

9.3. ОФ-индуцированные полинейропатии

ОФИП развиваются в результате диффузного поражения периферических нервов — их аксонов (аксональные полинейропатии), миелиновой оболочки (демиелинизирующие полинейропатии) либо тел нейронов (нейропатии). Считается, что в основе патогенеза полинейропатий аксонального типа лежит генерализованное повреждение осевых цилиндров периферических нервов. Аксональная дегенерация (аксонопатия) — результат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и/или нарушения аксонального транспорта. Миелиновая оболочка при аксонопатиях страдает вторично (вторичная демиелинизация). Миелин может повреждаться в результате ишемии нервов (поражение *vasa nervorum*), отложения токсичных для нерва веществ или иммунных комплексов в эндоневрии [35, 38].

На молекулярном уровне пусковым механизмом, обуславливающим развитие ОФИП, считается ингибирование и последующее «старение» не менее 70% нейропатической эстеразы (neuropathy target esterase, NTE) — интегрального фермента мембран нейронов, позже идентифицированного как фосфолипаза В (PLB, лизофосфолипаза), физиологическим субстратом которого является лизолецитин (лизофосфатидилхолин) [24]. Накопление лизолецитина в мембранах нейронов ведет к нарушению формирования нейритов (аксонов) и целостности уже существующих аксонов, т.к. NTE (PLB) участвует в антероградном транспорте макромолекул в дистальные участки аксона [93]. Подавление активности NTE связывают с нарушением баланса ионов кальция и активацией цистеиновых протеаз [101].

9.4. Нервно-психическое расстройство, вызванное хроническим воздействием ОФ

Возникновение ННР не связано с острым отравлением ОФ и сопутствующим подавлением активности АХЭ [96]. Диагностические критерии ННР весьма расплывчаты, так что это состояние вряд ли можно рассматривать как самостоятельную нозологическую единицу. Среди симптомов ННР — когнитивные расстройства (ослабление памяти, ухудшение концентрации внимания, снижение скорости обработки информации), изменение настроения (беспокойство, депрессия, психотические симптомы, эмоциональный дисбаланс, частые мысли о суициде), хроническая усталость, периферическая нейропатия и экстрапирамидные симптомы (дистония, тремор в покое, брадикинезия, постуральная нестабильность, ригидность мышц лица) [48]. Депрессию и попытки суицида сельскохозяйственных рабочих, регулярно контактирующих с пестицидами, связывают с нарушением баланса серотонина в ЦНС [63]. Воспалительные процессы и оксидативный стресс служат дежурным объяснением нейротоксических эффектов малых доз ОФ [95], последствием ко-

торых могут быть нейродегенеративные заболевания, такие как БП, БА, РС [59].

9.5. О механизмах развития нейродегенеративных и психических заболеваний после отравления ОФ: роль эндотелия сосудов

Недавний анализ литературных данных выявил отсутствие убедительных доказательств возникновения психических/когнитивных расстройств вследствие хронического отравления ОФ [53]. Это вовсе не означает, что таких заболеваний/расстройств нет и быть не может; такое состояние дел объясняют отсутствием общепринятой методологии поиска причинно-следственных связей в данной области медицины. В связи с этим важно понимать, что четыре вышеописанных патологических состояния, возникающих вследствие отравления ОФ, не отражают всю палитру коморбидности или полиморбидности, если учитывать множество факторов генетического, климатического, социального характера, связанных с конкретным человеком. Однократное острое, неоднократное подострое и хроническое отравление малыми дозами ОФ обуславливают развитие как известных нейродегенеративных и психических заболеваний, так и малоизвестных, нозологическая принадлежность которых до конца не установлена [112]. К известным, помимо ОФИП, относятся такие заболевания как деменция (неясно, судистая или смешанного типа), синдром дефицита внимания и гиперактивности, БП, БАС, РС [59, 98, 107]. Патогенез этих заболеваний сопряжен с воспалительными процессами в ЦНС, периферических нервных волокнах и кровеносных сосудах [26, 35]. Роль АФК в развитии нейродегенеративных заболеваний подчеркивается практически всеми, кто занимался изучением этого вопроса. Более того, исследование некоторых ОФ-индуцированных заболеваний (в частности, БАС) позволило акцентировать внимание на таких малоизвестных ферментах антиоксидантной защиты как параоксоназа 2 (PON2), роль которой состоит в разложении пероксида водорода в клетках [98]. Особое значение имеет активность PON2 в клетках эндотелия сосудов [31, 41].

Несмотря на имеющуюся информацию о роли эндотелия в развитии ОФ-индуцированной патологии, далеко не всегда эта роль очевидна. Так, если мы говорим, что в основе аксональной полинейропатии лежат нарушения метаболизма нейрона вследствие недостаточной выработки энергии в митохондриях и связанные с этим нарушения аксонального транспорта [56], то вряд ли при этом думаем о кровеносных сосудах, по которым движутся эритроциты, в которых находится кислород, без которого ни о какой выработке энергии не может быть и речи. В связи с рассматриваемой проблемой следует напомнить, что не только нейрональные и нервно-мышечные синапсы, но и ЭК имеют признаки вегетативной холинергической регуляции. Благодаря изучению экспрессии

мускариновых рецепторов, ЭК стали известны в 1980 году как источник эндотелий-зависимого расслабляющего фактора; позже выяснилось, что это оксид азота. В мембране ЭК были также обнаружены N-холинорецепторы, показана активность АХЭ, в клетках выявлена холинацетилтрансфераза и везикулярная система транспорта ацетилхолина [35]. Будучи в стороне от этих фундаментальных исследований, но работая с контингентом на объектах по производству химического оружия, сотрудники НИИ ГПЭЧ в 1980-х годах впервые в мире заявили о том, что последствия острых отравлений ОФ не сводятся к промежуточному синдрому или ОФИП [5]. Говоря о «микроорганических расстройствах неясной этиологии» в ЦНС и других органах, Ю.И. Мусийчук и Л.В. Янно интуитивно приблизились к пониманию роли эндотелия сосудов в развитии не только полинейропатии, но и других патологических состояний, которые сейчас подходят под определение БМС и вероятность возникновения которых выше по сравнению с ОФИП.

На рубеже веков очень мало работ было посвящено исследованию влияния ОФ на эндотелий. Так, исследование легочной ткани мышей при их отравлении O,O,S-триметилфосфоротиоатом выявило значительное увеличение массы легких и процентного содержания в них воды, что справедливо связали с нарушением проницаемости капилляров и последующим отеком [30]. В другом исследовании хлорпирифос в широком диапазоне концентраций не показал влияния на изолированную грудную аорту, хотя активность АХЭ в плазме была снижена, в то время как активность ЛДГ, АЛТ, АСТ и ГГТ, наряду с уровнем NO в плазме крови были повышены в группе отравленных животных [118]. В наших исследованиях мы также обратили внимание на повреждение эндотелия сосудов при развитии ОФ-индуцированной патологии [72, 90]. Мы были одними из первых, кто заявил в 2000-х о том, что микроангиопатии, вызванные повреждением эндотелия, особенно в тканях нервной системы, могут быть основной причиной развития отставленных эффектов при отравлении ОФ; значение такого рода повреждений становится все более очевидным в последние годы [35, 97]. Взаимосвязь между кровоснабжением нервных волокон и нервно-мышечной проводимостью представляет существенный интерес, принимая во внимание небольшую долю эндоневральных капилляров в структуре нервных волокон и отсутствие лимфатического дренажа.

Заключение

Выше были представлены сведения об эндотелиальных клетках, маркерах эндотелия в норме и при патологических отклонениях в нервной системе, механизмах поддержания целостности эндотелиального монослоя, главным образом ГЭБ, системах переноса интерстициальной и спинномозговой жидкостей во внеклеточных пространствах головного мозга, системах транс- и парацел-

люлярного транспорта, некоторых молекулярных механизмах повреждения и гибели ЭК. Были рассмотрены острые и хронические заболевания психоневрологической природы, патогенез которых так или иначе сопряжен с поражением целостности эндотелиального монослоя. Были представлены генетические и эпигенетические факторы, обуславливающие эти заболевания, причинно-следственные взаимосвязи между ними. Особое внимание было уделено одной из наименее изученных проблем — патогенезу заболеваний токсикологической природы, возникающих на разных сроках после острого и хронического отравления ОФ. В рамках одного обзора невозможно охватить весь комплекс проблем, связанных с данной тематикой. В частности, незатронутой осталась проблема профилактики неврологических заболеваний и терапевтической помощи пациентам с клиническими признаками этих заболеваний, с учетом «эндотелиальной» составляющей патогенеза. В связи с этим следует упомянуть, что в настоящее время повышенное внимание привлекают особенности образа жизни, в частности, показатели качества диеты, компоненты питания и его калорийность. Так, установлена связь между ожирением материнского организма и развитием нейродегенеративных заболеваний у ребенка [25], установлено позитивное влияние кетогенной диеты и интервального голодания как профи-

лактических и даже лечебных факторов при нейродегенеративных заболеваниях [16, 64, 74]. Это особенно актуально для оценки состояния эндотелия и корректировки сосудистых заболеваний. Существует тесная связь между структурой питания и экспрессией эндотелиальных маркеров. Условно здоровые продукты или блюда, в частности, фрукты и овощи, потребляемые регулярно, оказывают положительное влияние на функциональное состояние эндотелия, что можно оценить по уровню его маркеров, таких как молекулы sICAM-1, sVCAM-1, E-селектин и ряд других. «Западная» диета (преимущественно мясо, сладости, рафинированные продукты и жареные блюда) коррелирует с маркерами воспаления и атерогенеза [27], тогда как умеренная физическая активность положительно влияет как на маркеры эндотелия, так и на когнитивные способности у пожилых людей [14].

Новые концепции, методы исследований, новые способы целевого воздействия на клетки и организм в целом дают нам уверенность в разработке более естественных подходов к решению проблем здоровья сосудов мозга, психических и нейродегенеративных заболеваний человека.

Благодарности: работа выполнена при поддержке госпрограммы AAAA-A18-118012290142-9.

Литература / References

1. Гончаров Н.В., Попова П.И., Авдонин П.П., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Корф Е.А., Авдонин П.В. Маркеры эндотелиальных клеток в норме и при патологии. Биологические мембраны. 2020; 37(1):3-21. [Goncharov NV, Popova PI, Avdonin PP, Kudryavtsev IV, Serebryakova MK, Korf EA, Avdonin PV. Endothelial Markers in Health and Disease. Biologicheskie Membrany. 2020; 37(1):3-21 (In Russ.).]
2. Ковражкина Е.А. Аксональные полинейропатии: патогенез и лечение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2013; 113(6):22-25. [Kovrazhkina EA. Axonal polyneuropathies: pathogenesis and treatment. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2013; 113(6):22-25 (In Russ.).]
3. Кудрявцев И.В., Гарнюк В.В., Надеев А.Д., Гончаров Н.В. Пероксид водорода модулирует экспрессию поверхностных антигенов эндотелиальными клетками пупочной вены человека при воздействии in vitro. Биологические мембраны. 2013; 30(5):438-444. [Kudryavtsev IV, Garmyuk VV, Goncharov NV, Nadeev AD. Hydrogen peroxide modulates expression of surface antigens by human umbilical vein endothelial cells in vitro. Biologicheskie membrany. 2013; 30(5):438-444 (In Russ.).]
4. Куценко С.А. Основы токсикологии. СПб:Фолиант; 2004:570. [Kucenko S.A. Osnovi toksikologii. SPb:Foliant; 2004:570 (In Russ.).]
5. Мусийчук Ю.И., Янно Л.В. К проблеме отдаленных последствий действия химических веществ у людей. Гигиена труда. 1988; 8:4-7. [Musiychuk Yu I, Yanno LV. To the problem of the long-term effects of chemicals in humans. Gigiena truda. 1988; 8:4-7 (In Russ.).]
6. Надеев А.Д., Зинченко В.П., Авдонин П.В., Гончаров Н.В. Токсические и сигнальные свойства активных форм кислорода. Токсикологический вестник. 2014; 2(125):22-27. [Nadeev AD, Zinchenko VP, Avdonin PV, Goncharov NV. Toxic and signal properties of active form of oxygen. Toksilogicheskii vestnik. 2014; 2(125):22-27 (In Russ.).]
7. Надеев А.Д., Кудрявцев И.В., Серебрякова М.К., Авдонин П.В., Зинченко В.П., Гончаров Н.В. Индукция апоптоза и некроза клеток эндотелия пупочной вены человека пероксидом водорода. Цитология. 2015; 57(12):909-916. [Nadeev AD, Kudryavtsev IV, Serebriakova MK, Avdonin PV, Zinchenko VP, Goncharov NV. Dual Proapoptotic and pronecrotic effect of hydrogen peroxide on human umbilical vein endothelial cells. Citologia. 2015; 57(12):909-916 (In Russ.).]
8. Семьякина-Глушковская О.В. Лимфатическая система в оболочках мозга: новые открытия в нейрофизиологии. Сибирское медицинское обозрение. 2017; 6:39-50. [Semyachkina-Glushkovskaya OV. Lymphatic system of meningeal membranes of the brain. Sibirskoe

- medicinskoe obozrenie. 2017; 6:39-50 (In Russ.).] doi: 10.20333/2500136-2017-6-39-50.
9. Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions at the blood-brain barrier. *Nat. Rev Neurosci.* 2006;7(1):41-53.
 10. Abdollahi M., Karami-Mohajeri S. A comprehensive review on experimental and clinical findings in intermediate syndrome caused by organophosphate poisoning. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2012;258:309-314.
 11. Adam AP. Regulation of endothelial adherens junctions by tyrosine phosphorylation. *Mediators Inflamm.* 2015;2015: doi.org/10.1155/2015/272858
 12. Aird WC. Endothelial cell heterogeneity. *Cold Spring Harb. Perspect.* 2012;2(1):doi:10.1101/cshperspect.a006429
 13. Al-Chalabi A, van den Berg LH, Veldink J. Gene discovery in amyotrophic lateral sclerosis: implications for clinical management. *Nat Rev Neurol.* 2017;13:96-104.
 14. Alghadir AH., Gabr SA., Al-Eisa ES. Effects of moderate aerobic exercise on cognitive abilities and redox state biomarkers in older adults. *Oxid. Med. Cell. Longev.* 2016. doi:10.1155/2016/2545168.
 15. Arvanitakis Z, Capuano AW, Leurgans SE, Bennett DA, Schneider JA. Relation of cerebral vessel disease to Alzheimer's disease dementia and cognitive function in elderly people: a cross-sectional study. *Lancet Neurol.* 2016; 15(9):934-943.
 16. Augustin K, Khabbush A, Williams S, Eaton S, Orford M, Cross JH, Heales SJR, Walker MC, Williams RSB. Mechanisms of action for the medium-chain triglyceride ketogenic diet in neurological and metabolic disorders. *Lancet Neurol.* 2018; 17(1):84-93.
 17. Avdonin PV, Nadeev AD, Mironova GY, Zharkikh IL, Avdonin PP, Goncharov NV. Enhancement by Hydrogen Peroxide of Calcium Signals in Endothelial Cells Induced by 5-HT_{1B} and 5-HT_{2B} Receptor Agonists. *Oxid Med Cell Longev.* 2019:1701478-1701478.
 18. Avdonin PV, Nadeev AD, Tsitrin EB, Tsitrina AA, Avdonin PP, Mironova GY, Zharkikh IL, Goncharov NV. Involvement of two-pore channels in hydrogen peroxide-induced increase in the level of calcium ions in the cytoplasm of human umbilical vein endothelial cells. *Dokl Biochem Biophys.* 2017; 474(1):209-212.
 19. Avdonin PV, Rybakova EY, Avdonin PP, Trufanov SK, Mironova GY, Tsitrina AA, Goncharov NV. VAS2870 Inhibits Histamine-Induced Calcium Signaling and vWF Secretion in Human Umbilical Vein Endothelial Cells. *Cells.* 2019;8(2):1-12.
 20. Başkaya MK, Rao AM, Doğan A, Donaldson D, Dempsey RJ. The biphasic opening of the blood-brain barrier in the cortex and hippocampus after traumatic brain injury in rats. *Neurosci Lett.* 1997; 226:33-36.
 21. Baugh CM, Robbins CA, Stern RA, McKee AC. Current understanding of chronic traumatic encephalopathy. *Curr Treat Options Neurol.* 2014; 16:306.
 22. Camello-Almaraz C., Gomez-Pinilla PJ., Pozo MJ., Camello PJ. Mitochondrial reactive oxygen species and Ca²⁺ signaling. *Am. J. Physiol. Cell Physiol.* 2006; 291(5):1082-1088.
 23. Caruso P, Signori R, Moretti R. Small vessel disease to subcortical dementia: a dynamic model, which interfaces aging, cholinergic dysregulation and the neurovascular unit. *Vasc Health Risk Manag.* 2019; 15:259-281.
 24. Chang PA, Wu YJ. Neuropathy target esterase: an essential enzyme for neural development and axonal maintenance. *J. Biochem. Cell Biol.* 2010; 42:573-575.
 25. Contu L, Hawkes CA. A Review of the Impact of Maternal Obesity on the Cognitive Function and Mental Health of the Offspring. *J Mol Sci.* 2017; 18(5): pii: E1093.
 26. de Araujo Furtado M, Rossetti F, Chanda S, Yourick D. Exposure to nerve agents: from status epilepticus to neuroinflammation, brain damage, neurogenesis and epilepsy. *Neurotoxicology.* 2012; 33(6):1476-90.
 27. Defago MD, Elorriaga N, Irazola VE, Rubinstein A.L. Influence of food patterns on endothelial biomarkers: A systematic review. *Clin. Hypertens.* 2020; 16(12):907-913.
 28. DeLorenzo RJ, Kirmani B, Deshpande LS, Jak-kampudi V, Towne AR, Waterhouse E, Garnett L, Ramakrishnan V. Comparisons of the mortality and clinical presentations of status epilepticus in private practice community and university hospital settings in Richmond, Virginia. *Seizure.* 2009; 18:405-411.
 29. Deracinois B., Lenfant AM., Dehouck MP., Flahaut C. Tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) in vessels of the brain. *Subcell. Biochem.* 2015; 76:125-151.
 30. Durham SK. Imamura Morphogenesis of O₂, S-trimethyl phosphorothioate-induced pulmonary injury in mice. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1988; 96(3):417-428.
 31. Ebert J, Wilgenbus P, Teiber JF, Jurk K, Schwierczek K, Döhrmann M, Xia N, Li H, Spiecker L, Ruf W, Horke S. Paraoxonase-2 regulates coagulation activation through endothelial tissue factor. *Blood.* 2018; 131(19): 2161-2172.
 32. Engelhardt JJ, Appel SH. IgG reactivity in the spinal cord and motor cortex in amyotrophic lateral sclerosis. *Arch Neurol.* 1990.; 47:1210-1216.
 33. Garbuzova-Davis S, Hernandez-Ontiveros DG, Rodrigues MCO, Haller E, Frisina-Deyo A, Mirtyl S, Sallot S, Saporta S, Borlongan CV, Sanberg PR. Impaired blood-brain/spinal cord barrier in ALS patients. *Brain Res.* 2012; 1469:114-128.
 34. Goncharov NV, Nadeev AD, Zharkikh IL, Jenkins RO. Reactive oxygen species in pathogenesis of atherosclerosis. *Current Pharm. Design.* 2015; 21(9):1134-1146.
 35. Goncharov NV., Nadeev AD., Jenkins RO., & Avdonin PV. Markers and Biomarkers of Endothelium: When Something Is Rotten in the State. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity.* 2017:1-27.

36. Gustavsson AM, van Westen D, Stomrud E, Engström G, Nägga K, Hansson O. Midlife Atherosclerosis and Development of Alzheimer or Vascular Dementia. *Ann Neurol.* 2020; 87(1): 52-62.
37. Habgood MD, Bye N, Dziegielewska KM, Ek CJ, Lane MA, Potter A, Morganti-Kossmann C, Saunders NR Changes in blood-brain barrier permeability to large and small molecules following traumatic brain injury in mice. *Eur J Neurosci.* 2007; 25:231-238.
38. Ham JH, Yi H, Sunwoo MK, Hong JY, Sohn YH, Lee PH Cerebral microbleeds in patients with Parkinson's disease. *J Neurol.* 2014; 261:1628-1635.
39. Hara Y., Wakamori M., Ishii M., Maeno E., Nishida M., Yoshida T., Yamada H., Shimizu S., Mori E., Kudoh J., Shimizu N., Kurose H., Okada Y., Imoto K., Mori Y. LTRPC2 Ca²⁺-permeable channel activated by changes in redox status confers susceptibility to cell death. *Mol. Cell.* 2002; 9(1):163-173.
40. Hemming ML, Selkoe DJ. Amyloid β -protein is degraded by cellular angiotensin-converting enzyme (ACE) and elevated by an ACE inhibitor. *J. Biol. Chem.* 2005; 280(45):37644-37650.
41. Horke S, Witte I, Wilgenbus P, Krüger M, Strand D, Förstermann U. Paraoxonase-2 reduces oxidative stress in vascular cells and decreases endoplasmic reticulum stress-induced caspase activation. *Circulation.* 2007; 115(15): 2055-64.
42. Hu Q, Ziegelstein RC. Hypoxia/reoxygenation stimulates intracellular calcium oscillations in human aortic endothelial cells. *Circulation.* 2000; 102(20):2541-2547.
43. Huang J, Upadhyay UM, Tamargo RJ. Inflammation in stroke and focal cerebral ischemia. *Surg Neurol.* 2006; 66:232-245.
44. Ichimura H, Parthasarathi K., Quadri S, Issekutz AC, Bhattacharya J. Mechano-oxidative coupling by mitochondria induces proinflammatory responses in lung venular capillaries. *J. Clin. Invest.* 2003;111(5):691-699.
45. Iliff JJ, Wang M, Liao Y, Plogg BA, Peng W, Gundersen GA, Benveniste H, Vates GE, Deane R, Goldman SA, Nagelhus EA., Nedergaard M. A paravascular pathway facilitates CSF flow through the brain parenchyma and the clearance of interstitial solutes, including amyloid β . *Sci Transl Med.* 2012; 4(147):111 doi:10.1126/scitranslmed.3003748.
46. Jessen NA, Munk AS, Lundgaard I, Nedergaard M. The Glymphatic System: A Beginner's Guide. *Neurochem Res.* 2015; 40(12):2583-2599.
47. John M, Oommen A, Zachariah A. Muscle injury in organophosphorous poisoning and its role in the development of intermediate syndrome. *NeuroToxicology.* 2003; 24:43-53.
48. Jokanović M. Neurotoxic effects of organophosphorus pesticides and possible association with neurodegenerative diseases in man: A review. *Toxicology.* 2018; 410:125-131.
49. Jokanović M, Antonijević B, Vučinić S. Epidemiological studies of anticholinesterase pesticide poisoning in Serbia. *Anticholinesterase Pesticides: Metabolism, Neurotoxicity and Epidemiology/Sato H T and Gupta RC, editors; 2010:481-494.*
50. Kalinowska A, Losy J. PECAM-1, a key player in neuroinflammation. *Eur. J. Neurol.* 2006; 13(12):1284-1290.
51. Keaney J, Campbell M. The dynamic blood-brain barrier. *FEBS J.* 2015; 282:4067-4079.
52. Kellett KAB, Hooper NM. The role of tissue non-specific alkaline phosphatase (TNAP) in neurodegenerative diseases: Alzheimer's disease in the focus. *Subcell. Biochem.* 2015; 76:363-374.
53. Khan N, Kennedy A, Cotton J, Brumby S. A Pest to Mental Health? Exploring the Link between Exposure to Agrichemicals in Farmers and Mental Health. *J Environ Res Public Health.* 2019; 16(8): doi.org/10.3390/ijerph16081327
54. Khatri R, McKinney AM, Swenson B, Janardhan V. Blood-brain barrier, reperfusion injury, and hemorrhagic transformation in acute ischemic stroke. *Neurology.* 2012; 79(1):52-57.
55. Kim SY, Buckwalter M, Soreq H, Vezzani A, Kaufer D. Blood-brain barrier dysfunction-induced inflammatory signaling in brain pathology and epileptogenesis. *Epilepsia.* 2012; 53(6):37-44.
56. Kiryu-Seo S, Kiyama H. Mitochondrial behavior during axon regeneration/degeneration in vivo. *NeurosciRes.* 2019; 139:42-47.
57. Kishida KT, Hoeffler CA., Hu D., Pao M., Holland SM., Klann E. Synaptic plasticity deficits and mild memory impairments in mouse models of chronic granulomatous disease. *Mol. Cell. Biol.* 2006; 26:5908-5920.
58. Koizumi K, Wang G, Park L. Endothelial dysfunction and amyloid- β -induced neurovascular alterations. *Cell. Mol. Neurobiol.* 2016; 36(2):155-165.
59. Kori RK, Singh MK, Jain AK, Yadav RS. Neurochemical and Behavioral Dysfunctions in Pesticide Exposed Farm Workers: A Clinical Outcome. *Indian J Clin Biochem.* 2018; 33(4):372-381.
60. Kumar H, Jo M-J, Choi H, Muttigi MS, Shon S, Kim B-J, Lee S-H, Han I-B. Matrix Metalloproteinase-8 Inhibition Prevents Disruption of Blood-Spinal Cord Barrier and Attenuates Inflammation in Rat Model of Spinal Cord Injury. *Mol Neurobiol.* 2018; 55:2577-2590.
61. Li Q, Syrovets T, Simmet T, Ding J, Xu J, Chen W, Zhu D, Gao P. Plasmin induces intercellular adhesion molecule 1 expression in human endothelial cells via nuclear factor- κ B/mitogen-activated protein kinases-dependent pathways. *Exp. Biol. Med.* 2013; 238(2):176-186.
62. Li Q, Yang Y, Reis C, Tao T, Li W, Li X, Zhang JH. Cerebral Small Vessel Disease. *Cell Transplant.* 2018; 27(12):1711-1722.
63. London L, Flisher AJ, Wesseling C, Mergler D, Kromhout H. Suicide and exposure to organophosphate pesticides: cause or effect? *J. Ind. Med.* 2005; 47:308-321.
64. Longo VD, Mattson MP. Fasting: molecular mechanisms and clinical applications. *Cell Metab.* 2014; 19(2):181-92.
65. Louveau A, Smirnov I, Keyes T, Eccles J, Rouhani S, Peske J, Derecki N, Castle D, Mandell J, Lee K,

- Harris T, Kipnis J. Structural and functional features of central nervous system lymphatic vessels. *Nature*. 2015; 523:337-341. doi:10.1038/nature14432.
66. Low PA. Endoneurial fluid pressure and microenvironment of nerve. *Peripheral Neuropathy*. 1984; 1:599-617.
 67. Malek N, Lawton MA, Swallow DMA, Grosset KA, Marrinan SL, Bajaj N, Barker RA, Burn DJ, Hardy J, Morris HR, Williams NM, Wood N, Ben-Shlomo Y, Grosset DG Vascular disease and vascular risk factors in relation to motor features and cognition in early Parkinson's disease. *Mov Disord*. 2016; 87(1):1518-1526.
 68. Malli R, Frieden M, Osibow K, Zoratti C, Mayer M, Demaurex N, Graier WF. Sustained Ca^{2+} transfer across mitochondria is essential for mitochondrial Ca^{2+} buffering, store-operated Ca^{2+} entry, and Ca^{2+} store refilling. *J. Biol. Chem*. 2003; 278(45):44769-44779.
 69. Malli R, Frieden M, Trenker M. The role of mitochondria for Ca^{2+} refilling of the endoplasmic reticulum. *J. Biol. Chem*. 2005; 280(13):12114-12122.
 70. Mansour A, Niizuma K, Rashad S, Sumiyoshi A, Ryoike R, Endo H, Endo T, Sato K, Kawashima R, Tominaga T. A refined model of chronic cerebral hypoperfusion resulting in cognitive impairment and a low mortality rate in rats. *J. Neurosurg*. 2018; 131(3):892-902.
 71. McMurtry A, Nakamoto B, Shikuma C, Valcour V. Small-vessel vascular disease in human immunodeficiency virus infection: the Hawaii aging with HIV cohort study. *Cerebrovasc Dis*. 2007; 24:236-241.
 72. Mindukshev IV, Ermolaeva EE, Vivulanets EV, Shabanova EY, Petrishchev NN, Goncharov NV, Jenkins RO, Krivchenko AI. A new method for studying platelets, based upon the low-angle light scattering technique. Application of the method in experimental toxicology and clinical pathology. *Spectroscopy*. 2005; 19(5-6):247-257.
 73. Montell C, Birnbaumer L, Flockerzi V, Bindels RJ, Bruford EA, Caterina MJ, Clapham DE, Harteneck C, Heller S, Julius D, Kojima I, Mori Y, Penner R, Prawitt D, Scharenberg AM, Schultz G, Shimizu N, Zhu MX. A unified nomenclature for the superfamily of TRP cation channels. *Mol. Cell*. 2002; 9(2):229-231.
 74. Morris G, Maes M, Berk M, Carvalho AF, Puri BK Nutritional ketosis as an intervention to relieve astrogliosis: Possible therapeutic applications in the treatment of neurodegenerative and neuroprogressive disorders. *Eur Psychiatry*. 2020; 63(1):8.
 75. Mustapha M, Nassir CMNCM, Aminuddin N, Safri AA, Ghazali MM. Cerebral Small Vessel Disease (CSVD) Lessons From the Animal Models. *Front Physiol*. 2019; 10. doi.org/10.3389/fphys.2019.01317
 76. Myers GJ, Wegner J. Endothelial Glycocalyx and Cardiopulmonary Bypass. *J Extra Corpor Technol*. 2017; 49(3):174-181.
 77. Nakada T. Virchow-Robin space and aquaporin-4: new insights on an old friend. *Croat Med J*. 2014; 55(4):328-336.
 78. Niquet J, Baldwin R, Suchomelova L, Lumley L, Eavey R, Wasterlain CG. Treatment of experimental status epilepticus with synergistic drug combinations. *Epilepsia*. 2017; 58(4):49-53.
 79. O'Brien JT, Thomas A. Vascular dementia. *Lancet*. 2015; 386:1698-1706.
 80. Odman S. et al. Peripheral-Nerve as an Osmometer — Role of Endoneurial Capillaries in Frog Sciatic-Nerve. *American Journal of Physiology*. 1987; 252(3):335-341.
 81. Olson Y. Vascular permeability in the peripheral nervous system. *Peripheral Neuropathy*. 1984; 1:579-597.
 82. Ortiz GG, Pacheco-Moisés FP, Macías-Islas M, Flores-Alvarado LJ, Mireles-Ramírez MA, González-Renovato ED, Hernández-Navarro VE, Sánchez-López AL, Alatorre-Jiménez MA Role of the blood-brain barrier in multiple sclerosis. *Arch Med Res*. 2014; 45:687-697.
 83. Oudeman EA, Greving JP, Van den Berg-Vos RM, Biessels GJ, Bron EE, van Oostenbrugge R, de Bresser J, Kappelle LJ. Nonfocal Transient Neurological Attacks Are Associated With Cerebral Small Vessel Disease. *Stroke*. 2019; 50(12):3540-3544.
 84. Patil G, Murthy N, Nikhil M Contributing Factors for Morbidity and Mortality in Patients with Organophosphate Poisoning on Mechanical Ventilation: A Retrospective Study in a Teaching Hospital. *J Clin Diagn Res*. 2016; 10(12):18-20.
 85. Perez-Fernandez C, Flores P, Sánchez-Santed F. A Systematic Review on the Influences of Neurotoxicological Xenobiotic Compounds on Inhibitory Control. *Front Behav Neurosci*. 2019; 13:139.
 86. Perrin RM, Harper SJ, Bates DO. A role for endothelial glycocalyx in regulating microvascular permeability in diabetes mellitus. *Cell Biochem Biophys*. 2007; 49:65-72.
 87. Persidsky Y, Heilman D, Haorah J, Zelivyanskaya M, Persidsky R, Weber GA, Shimokawa H, Kibuchi K, Ikezu T. Rho-mediated regulation of tight junctions during monocyte migration across the blood-brain barrier in HIV-1 encephalitis (HIVE). *Blood*. 2006; 107: 4770-4780. doi:10.1182/blood-2005-11-4721.
 88. Pienaar IS, Lee CH, Elson JL, McGuinness L, Gentleman SM, Kalaria RN, Dexter DT Deep-brain stimulation associates with improved microvascular integrity in the subthalamic nucleus in Parkinson's disease. *Neurobiol Dis*. 2015; 74:392-405.
 89. Pires PW, Earley S. Redox regulation of transient receptor potential channels in the endothelium. *Microcirculation*. 2017; 24(3):1-19.
 90. Radilov A, Rembovskiy V, Rybalchenko I, Saveleva E, Podolskaya E, Babakov V, Ermolaeva E, Dulov S, Kuznetsov S, Mindukshev I, Shpak A, Krasnov I., Khlebnikova N, Jenkins R, Goncharov N. Handbook of the Toxicology of Chemical Warfare Agents. Gupta R., Editor; 2009:69-91.
 91. Ransohoff RM, Engelhardt B. The anatomical and cellular basis of immune surveillance in the cen-

- tral nervous system. *Nat. Rev. Immunol.* 2012; 12(9):623-635.
92. Ray DE, Richards PG. The potential for toxic effects of chronic, low-dose exposure to organophosphates. *Toxicol. Teratol.* 2001; 120:343-351.
 93. Read DJ, Li Y, Chao MV, Cavanagh JB, Glynn P. Neuropathy target esterase is required for adult vertebrate axon maintenance. *J. Neurosci.* 2009; 29:11594-11600.
 94. Rigau V, Morin M, Rousset MC, de Bock F, Lebun A, Coubes P, Picot MC, Baldy-Moulinier M, Bockaert J, Crespel A, Lerner-Natoli M. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain.* 2007; 130:1942-1956.
 95. Rohlman DS, Anger WK, Lein PJ. Correlating neurobehavioral performance with biomarkers of organophosphorous pesticide exposure. *Neurotoxicol.* 2011; 32:268-276.
 96. Rojas A, Wang W, Glover A, Manji Z, Fu Y, Dingledine R Beneficial Outcome of Urethane Treatment Following Status Epilepticus in a Rat Organophosphorus: Toxicity Model *eNeuro.* 2018; 5(2):2018. doi:10.1523/ENEURO.0070-18.2018.
 97. Roumenina LT et al. Endothelial cells: source, barrier, and target of defensive mediators. *Immunol. Rev.* 2016; 274(1):307-329.
 98. Sánchez-Santed F, Colomina MT, Herrero Hernández E. Organophosphate pesticide exposure and neurodegeneration. *Cortex.* 2016; 74:417-26.
 99. Schellenberg GD, Bird TD, Wijsman EM, Orr HT, Anderson L, Nemens E, White JA, Bonnycastle L, Weber JL, Alonso ME. Genetic linkage evidence for a familial Alzheimer's disease locus on chromosome 14. *Science.* 1992; 258(5082):668-671.
 100. Shi Y, Zhang L, Pu H, Mao L, Hu X, Jiang X, Xu N, Stetler RA, Zhang F, Liu X, Leak RK, Keep RF, Ji X, Chen J. Rapid endothelial cytoskeletal reorganization enables early blood-brain barrier disruption and long-term ischaemic reperfusion brain injury. *Nat Commun.* 2016; 7:10523.
 101. Song F, Xie K. Calcium-dependent neutral cysteine protease and organophosphate induced delayed neuropathy. *Chem.-Biol. Interact.* 2012; 200:114-118.
 102. Strazza M, Pirrone V, Wigdahl B, Nonnemacher MR. Breaking down the barrier: the effects of HIV-1 on the blood-brain barrier. *Brain Res.* 2011; 1399:96-115.
 103. Sui Y-T, Bullock KM, Erickson MA, Zhang J, Banks WA. Alpha synuclein is transported into and out of the brain by the blood-brain barrier. *Peptides.* 2014; 62:197-202.
 104. Sumoza-Toledo A, Penner R. TRPM2: a multifunctional ion channel for calcium signaling. *J. Physiol.* 2011; 589(7):1515-1525.
 105. Sweeney MD, Zhao Z, Montagne A, Nelson AR, Zlokovic BV. Blood-Brain Barrier: From Physiology to Disease and Back. *Physiol Rev.* 2019; 99(1):21-78.
 106. Tattersall J. Seizure activity post organophosphate exposure. *Front Biosci.* 2009; 14:3688-711.
 107. Trojsi F, Monsurro MR, Tedeschi G. Exposure to environmental toxicants and pathogenesis of amyotrophic lateral sclerosis: state of the art and research perspectives. *J Mol Sci.* 2013; 14(8):15286-311.
 108. Trufanov SK, Rybakova EY, Avdonin PP, Tsitrina AA, Zharkikh IL, Goncharov NV, Jenkins RO, Avdonin PV. Rise in Rat Aortic Smooth Muscle Cells and Aorta Contraction. *Cells.* 2019; 8(10): doi:10.3390/cells8101144
 109. Ueno M, Chiba Y, Murakami R, Matsumoto K, Fujihara R, Uemura N, Yanase K, Kamada M. Disturbance of Intracerebral Fluid Clearance and Blood-Brain Barrier in Vascular Cognitive Impairment. *Int J Mol Sci.* 2019; 20(10): 1-12. doi: 10.3390/ijms20102600.
 110. van Hinsbergh VWM. Endothelium—role in regulation of coagulation and inflammation. *Semin. Immunopathol.* 2015; 34(1):93-106.
 111. Varvel NH, Neher JJ, Bosch A, Wang W, Ransohoff RM, Miller RJ, Dingledine R. Infiltrating monocytes promote brain inflammation and exacerbate neuronal damage after status epilepticus. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 2016; 113(38):5665-5674.
 112. Voorhees JR, Rohlman DS, Lein PJ, Pieper AA. Neurotoxicity in Preclinical Models of Occupational Exposure to Organophosphorus Compounds. *Front Neurosci.* 2017; 10:590.
 113. Wang F, Cao Y, Ma L, Pei H, Rausch WD, Li H. Dysfunction of Cerebrovascular Endothelial Cells: Prelude to Vascular Dementia. *Front Aging Neurosci.* 2018; 10(376):1-23. doi:10.3389/fnagi.2018.00376.
 114. Whetstone WD, Hsu J-YC, Eisenberg M, Werb Z, Noble-Haeusslein LJ. Blood-spinal cord barrier after spinal cord injury: relation to revascularization and wound healing. *J Neurosci Res.* 2003; 74:227-239.
 115. Wong D, Dorovini-Zis K. Upregulation of intercellular adhesion molecule-1 (ICAM-1) expression in primary cultures of human brain microvessel endothelial cells by cytokines and lipopolysaccharide. *J. Neuroimmunol.* 1992; 39(1):11-21.
 116. Yamadera M, Fujimura H, Inoue K, Toyooka K, Mori C, Hirano H, Sakoda S. Microvascular disturbance with decreased pericyte coverage is prominent in the ventral horn of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener.* 2015; 16:393-401.
 117. Yang L, Froio RM, Sciuto TE, Dvorak AM, Alon R, Luscinskas FW. ICAM-1 regulates neutrophil adhesion and transcellular migration of TNF- α -activated vascular endothelium under flow. *Blood.* 2005; 106(2):584-592.
 118. Yildirim E et al. The effect of chlorpyrifos on isolated thoracic aorta in rats. *Biomed Res.* 2013; 37:6051.
 119. Yilmaz M, Sebe A, Gumusay U, Topal M, Atli M, Icme F. Effectiveness of therapeutic plasma exchange in patients with intermediate syndrome due to organophosphate intoxication. *Am. J. Emerg. Med.* 2013; 31:953-957.

Сведения об авторах

Гончаров Николай Васильевич — д.б.н., ведущий научный сотрудник НИИ гигиены, профпатологии и экологии человека ФМБА России; заведующий лабораторией сравнительной биохимии ферментов Института эволюционной физиологии и биохимии им. И.М. Сеченова РАН. E-mail: ngoncharov@gmail.com

Попова Полина Ивановна — врач гериатрического отделения городской поликлиники №19 Санкт-Петербурга. E-mail: popova.p.i@yandex.ru

Головкин Алексей Сергеевич — д.м.н., руководитель группы генно-клеточной инженерии Института молекулярной биологии и генетики. E-mail: golovkin_a@mail.ru

Залуцкая Наталья Михайловна — к.м.н., доцент, ведущий научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, доцент кафедры общей и клинической психологии ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» МЗ РФ. E-mail: nzalutskaya@yandex.ru

Пальчикова Екатерина Игоревна — младший научный сотрудник отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ. E-mail: ofcoursekate@gmail.com

Занин Кирилл Валерьевич — клинический ординатор отделения гериатрической психиатрии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» МЗ РФ, психиатр. E-mail: kirzanin@yandex.ru

Авдонин Павел Владимирович — д.б.н., профессор, заведующий лабораторией физиологии рецепторов и сигнальных систем Института биологии развития им. Н.К. Кольцова РАН. E-mail: pvavdonin@yandex.ru

Алкоголь и нарушения сна

Ефремов И.С.², Асадуллин А.Р.^{1,2}, Насырова Р.Ф.¹, Ахметова Э.А.^{1,2}, Крупицкий Е.М.¹

¹ ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,

² ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России, г. Уфа

Резюме. В статье представлен несистематический описательный обзор проблемы нарушения сна у пациентов с алкогольной зависимостью. Поиск проводился в базах данных Google Scholar, Elibrary.ru, Scopus, PubMed. Рассматривались работы, опубликованные не раньше 1 января 2010 года, и не позже 10 января 2020 года. Поиск проводился с использованием поисковых запросов путем различных вариантов комбинирования указанных слов: «alcoholusedisorder», «alcoholism», «insomnia» и другие. Можно сделать вывод, что взаимосвязь между описываемыми феноменами носит двусторонний характер с взаимным подкреплением. В проведенных на настоящий момент исследованиях демонстрируется риск инициации злоупотребления алкоголем при наличии расстройства сна, что связано с использованием алкоголя в качестве сомногенного средства с дальнейшим ростом толерантности и развитием алкоголизма. При этом выраженность нарушений сна нередко совпадает с тяжестью алкогольной зависимости. Для пациентов, находящихся в стадии ремиссии, расстройства сна являются фактором риска рецидива. Описанные нами закономерности лишь в общих чертах описывают обозначенную проблему, что создает предпосылки к дальнейшему углублению и проведению клинических и фундаментальных исследований.

Ключевые слова: алкоголь, алкоголизм, сон, инсомния, бессонница, расстройства сна, алкогольная зависимость.

Alcohol and sleep disturbances

Efremov I. S.², Asadullin A.R.^{1,2}, Nasyrova R.F.¹, Akhmetova E.A.^{1,2}, Krupitsky E.M.¹

¹ V.M. Bekhterev national research medical center for psychiatry and neurology

² Bashkir State Medical University

Summary. This article presents a non-systematic descriptive review of sleep disturbance problems in patients with alcohol dependence. A search was carried out in databases such as Google Scholar, ELibrary.ru, Scopus, PubMed. We considered works published no earlier than January 1, 2015, but no later than January 10, 2020. A search was carried out with the use of search queries of various combinations of the specified words: “alcohol use disorder”, “alcoholism”, “insomnia”, and others. After analyzing a number of publications, it is possible to conclude that the relationship between the described phenomena is synergetic with a mutual reinforcement. In the current review it is demonstrated that the risk of the development of alcoholism against the background of sleep disturbances might be related to the initial use of alcohol as a somnolent with further development of tolerance and alcoholism. At the same time, the severity of sleep disturbances quite often coincides with the severity of alcohol dependence. For those patients who are in a stage of remission sleep disturbances is a risk factor for relapse. This review clearly demonstrates that further research of the relationships between alcohol dependence and sleep disorders are needed.

Key words: alcohol dependence, alcoholism, alcohol, insomnia, sleep, sleep disturbances.

По данным Всемирной организации здравоохранения, злоупотребление алкоголем является причиной не менее 3 миллионов смертей в год [64]. Этиловый спирт продолжает оставаться одним из наиболее распространенных легальных психоактивных средств. Синдром зависимости от алкоголя считается одной из наиболее трудно корректируемых форм химической аддикции, преимущественно поражающей людей активного трудоспособного возраста и приводящей к огромным социальным и финансовым потерям. Некоторые исследователи считают алкоголь одной из главных причин преждевременной смерти у взрослых России [65]. Феноменами, стойко ассоциированными с расстройствами потребления алкоголя, можно назвать различные нарушения сна, которые встречаются на всех стадиях заболевания более чем у полови-

ны пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, и составляют, по различным оценкам, от 40 до 90% [4, 15, 22, 38, 48, 49]. Popovici et al. также обнаружили статистически значимую взаимосвязь между злоупотреблением алкоголем и различными типами проблем со сном. Авторы указывают, что взаимосвязь носит прямой характер и не связана с наличием или отсутствием коморбидной психической патологии [51]. Brower, K. J. et al. указывают, что бессонница, связанная с синдромом отмены, является распространенным симптомом среди зависимых от алкоголя взрослых и связана с возрастом начала алкогольной зависимости и продолжительностью самого тяжелого периода употребления алкоголя [9]. Wallen G. R et al. предполагают, что тяжесть нарушения сна у пациентов с алкогольной зависимостью может быть связана с длительностью

и интенсивностью потребления алкогольных напитков [63].

Проблемы со сном ассоциированы с рядом важных клинических и социальных аспектов заболевания. Chaudhary N. S. et al. приводят данные о том, что, в отличие от лиц без нарушения сна, у лиц с умеренными или выраженными нарушениями сна чаще наблюдались проблемы, связанные с трудоустройством, а также чаще имели место внутрисемейные конфликты [15]. Magnée E.H. et al. указывают на прямую взаимосвязь снижения качества жизни и выраженности нарушений сна в выборке лиц с химическими зависимостями [38]. Samsonsen C. et al. выделяют проблемы со сном, как один из возможных триггеров, способствующих развитию судорожного синдрома в период развития синдрома отмены алкоголя [53]. Kolla B. P. et al. указывают на негативное влияние бессонницы на когнитивные способности, фон настроения, а также включенность пациента в терапевтический процесс [34]. Zhabenko N. et al., исследовав 302 человека с алкогольной зависимостью в Польше, пришли к выводу, что инсомния ассоциирована с проблемами с физическим здоровьем [66]. Smith, L. J., et al. установили, что наличие нарушений сна усиливало связь между тяжестью потребления алкоголя и тяжестью посттравматического стресса у пожарных (n=639) [58]. Nadorff M.R. et al. в исследовании ассоциации суицидального поведения и потребления алкоголя среди студентов, указывают на важную роль инсомнии в опосредовании взаимосвязи указанных феноменов [44]. Ряд авторов указывают на взаимосвязь бессонницы и расстройств потребления алкоголя с суицидальным риском [6, 59].

Наиболее часто встречающейся проблемой со сном, ассоциированной с употреблением алкоголя и алкогольной зависимостью, можно назвать бессонницу (инсомния), при этом, менее распространенными можно назвать: нарушение латентности сна (трудности засыпания, пресомния), снижение качества сна и дневную сонливость (гиперсомния) [39]. Полуэктов М.Г. и соавторы, определили бессонницу как клинический синдром, характеризующийся наличием жалоб на нарушения ночного сна, куда можно отнести трудности засыпания, поддержания сна или раннее пробуждение, а также последующую дневную сонливость, при условии, что отсутствуют внешние факторы, препятствующие нормальному процессу сна (отсутствие времени и места для сна) [1].

Несмотря на многочисленные исследования [4, 36], остаются недостаточно изученными вопросы взаимоотношений нарушений сна и расстройств потребления алкоголя, в частности, алкогольной зависимости, что делает актуальным проведение обзора опубликованных работ и выработки траектории дальнейшего проведения научных исследований в данном направлении.

Цель исследования

Проанализировать проведенные исследования взаимосвязи нарушений сна и расстройств потре-

бления алкоголя, их инициации, развития, формирования алкогольной зависимости и риска рецидива синдрома зависимости от алкоголя у пациентов, находящихся в фазе ремиссии.

Материалы и методы

Был проведен поиск, выбор и обзор публикаций, посвященных обозначенной теме. Поисковые запросы были сформулированы таким образом, чтобы охватить максимально разносторонние аспекты проявлений нарушений сна у лиц с расстройствами потребления алкоголя. Поиск проводился в базах данных Google Scholar, ELibrary.ru, Scopus, PubMed. Дополнительно были просмотрены публикации, входившие в списки используемых литературных источников тематических обзоров, отвечающие критериям включения в обзор. Были разработаны следующие критерии включения публикаций в обзор: дата публикации не раньше 1 января 2010 года, и не позже 10 января 2020 года; соответствие теме обзора. Критериями не включения/исключения стали: абстракты; тезисы; монографии; руководства; учебные пособия. Поиск проводился с использованием поисковых запросов путем различных вариантов комбинирования указанных слов: «alcoholusedisorder», «alcoholism», «alcoholdependence», «withdrawal», «insomnia», «sleepiness», «sleep», «sleepdisorder», «sleepdisturbances», «инсомния», «алкоголизм», «расстройства сна», «нарушения сна», «алкоголь» и некоторые другие. Обзор является несистематическим, описательным и не претендует на полное исчерпывающее описание обозначенных проблем.

Результаты и обсуждения

Алкоголь и механизмы нарушений сна. Описывая механизмы нарушения сна, мы сосредоточили внимание на нейромедиаторных механизмах и циркадных ритмах, исключив из поля зрения электрофизиологические феномены (ультрадианный цикл).

В современном подходе к физиологии сна выделяют два основных процесса, регулирующих сон и бодрствование: 1) гомеостатический процесс или гомеостатический драйв сна (sleepdrive, ProcessS), который усиливается во время бодрствования и снижается во время сна; 2) циркадный процесс или циркадный драйв бодрствования (wakedrive, ProcessC), зависящий от внешней стимуляции супрахиазматического ядра — центрального звена регуляции цикла сон-бодрствование у млекопитающих (в том числе человека), расположенного в передней области гипоталамуса [19]. Одна из основных ролей в регуляции циркадного ритма принадлежит мелатонину, вырабатываемого в pineальных клетках шишковидной железы, активность выработки которого, в свою очередь, зависит от внешней световой стимуляции [28, 60]. Основными регуляторами гомеостатического драйва Thakkar M. M. et al. называют аденозин, оксид азота (NO), простагландин D2 (PGD2) и цито-

кины, указывая при этом, что основная роль принадлежит аденозину [60]. Однако недавние исследования показывают важную роль в регуляции цикла сна-бодрствования гамма-аминомасляной кислоты (GABA) и нейротрансмиссии глутамата (NMDA) [54]. Eban-Rothschild A. et al. также указывают на роль норадреналина, дофамина, серотонина, гистамина и других нейротрансмиттеров, более подробное описание которых выходит за рамки нашего обзора [19].

Описывая механизмы влияния алкоголя на сон, Полуэктов М.Г. и соавторы указывают на то, что эффекты, оказываемые этиловым спиртом на головной мозг, опосредованы улучшением ГАМКергической и ингибированием глутаматергической нейромедиации. Также авторы приводят сведения о том, что этанол взаимодействует с аденозиновыми рецепторами, ускоряет синтез и ингибирует обратный захват аденозина, который в норме участвует в регуляции цикла сон-бодрствование [2]. Аденозин участвует в патофизиологии, как нарушений сна, так и хронического употребления алкоголя. Прием алкоголя вызывает повышение уровня внеклеточного аденозина в некоторых областях мозга, что приводит к усилению торможения. В дальнейшем происходит нивелирование сомногенного эффекта алкоголя, при сохранении стимулирующих эффектов [39], реализуемых за счет повышенного связывания глутамата с NMDA рецепторами [17, 30]. Guo R et al. указывают на возможную роль оси гипоталамус-гипофиз-надпочечник в опосредовании некоторых негативных последствий хронического употребления алкоголя для сна и циркадных ритмов, вызванных воздействием этилового спирта на отдельные звенья, а именно, изменения уровня кортикотропин-рилизинг гормона и вазопрессина, а также снижения экспрессии глюкокортикоидных рецепторов в паравентрикулярном ядре гипоталамуса [23]. Важную роль в формировании алкогольной зависимости играет также изменение секреции мелатонина (в частности, повышение его уровня дневное время) [39]. Vengeliene V. et al. приводят данные о влиянии потребления алкоголя на циркадный профиль синтеза мелатонина и нарушение центральных ритмов как в эксперименте на крысах, так и при исследовании человеческой популяции. При этом нарушения сна сохраняются, в том числе спустя несколько месяцев после становления ремиссии синдрома зависимости от алкоголя [62]. Opaolapo O. J. et al. указывают на возможную роль мелатонина в формировании зависимого поведения за счет его влияния на дофаминергическую нейротрансмиссию [46]. Некоторые авторы также указывают на генетические механизмы бессонницы у пациентов с алкогольной зависимостью, но данный аспект не рассматривался в настоящем обзоре [10].

Нарушения сна и инициация расстройств потребления алкоголя. Nguyen-Louie T. et al. указывают, что проблемы со сном в подростковом возрасте, могут быть связаны с дальнейшим риском формирования аддиктивного поведения в более

взрослом. При проведении эмпирического исследования авторы установили, что нарушение цикла сон-бодрствование и выраженная дневная сонливость были ассоциированы с более высокой вероятностью потребления алкоголя, табака и каннабиноидов [45]. Miller M. B. et al. в проспективном исследовании 829 учащихся средней школы, проведенном в Род-Айленде (США), обнаружили, что меньшая продолжительность сна и дневная сонливость школьников связаны с более высокими рисками злоупотребления алкоголем спустя четыре года после начала исследования, при этом эффект не зависел от пола и возраста [42]. В исследовании, проведенном на базе Питтсбургского университета (США, штат Пенсильвания), к аналогичным выводам пришли Hasler B. P. et al., наблюдавшие за когортой 707 школьников с 9-13 лет до достижения ими 30-ти летнего возраста. Авторы однозначно указывают, что нарушения сна в школьном возрасте (беспокойный сон) являлись предикторами более раннего возраста начала потребления алкоголя и каннабиноидов, а также могли рассматриваться как факторы риска формирования химической зависимости [26]. В другом исследовании Hasler B. P. et al. делали поперечные срезы характеристик сна и тяжести симптомов алкоголизма и депрессии в группе 696 подростков (в возрасте от 12 до 19 лет). Авторы выявили, что испытуемые, у которых были диагностированы расстройства, связанные с потреблением алкоголя на момент начала исследования, также высказывали более выраженные жалобы на бессонницу и гиперсомнию, имели большую вариабельность продолжительности сна в будние и выходные дни. Преобладание жалоб в этой группе сохранялось также спустя 3 и 5 лет от начала исследования [27].

Исследователи из Китая при обследовании 2090 подростков, установили, что ночной сон продолжительностью менее 7 часов в будние дни и менее 6 часов в выходные ассоциирован с повышенным риском приема алкоголя [16]. Børge Sivertsen et al. провели крупное популяционное исследование в Норвегии, охватившее 9328 подростков в возрасте 16-19 лет, и продемонстрировали, что недостаточная продолжительность сна и наличие бессонницы ассоциированы с высокой вероятностью злоупотребления алкоголем и наркотическими средствами. При этом на выявленные взаимосвязи практически не влияли социально-демографические факторы [56].

В исследовании 6919 Португальских подростков Amaral M. O. P. et al. выделяют потребление алкоголя как фактор риска возникновения бессонницы [3]. Siomos K. E. et al. в исследовании 2195 греческих школьников также показали, что употребление алкоголя являлось коррелятом жалоб на бессонницу [55]. Blumenthal H. et al. в большом исследовании 10140 подростков в США обнаружили взаимосвязь бессонницы с расстройством потребления алкоголя и социальным тревожным расстройством [7]. Pieters, S. et al., исследуя выборку из 431 подростков пубертатного пе-

риода (средний возраст 13,66) приходят к выводу, что в исследуемой выборке приверженность к более позднему отходу ко сну была связана с потреблением алкоголя [50]. SkarupkeC. et al. исследовали 7698 немецких подростков и выявили двумерную связь между бессонницей и потреблением алкоголя, табака и каннабиноидов (марихуаны) [57]. В исследовании японской популяции подростков (98867 респондентов) также было показано, что распространенность симптомов нарушений сна значительно возрастала с увеличением количества дней, в течение которых алкоголь употреблялся в предыдущие 30 дней, и количества алкоголя употребляемого за один раз [43].

Немало исследований указывают на взаимосвязь бессонницы с потреблением алкоголя у взрослых. Fortuna et al., исследуя данные электронных медицинских карт первичной медико-санитарной помощи в Бостонской области с 2013 по 2015 года (n=83920), пришли к выводу, что нарушение сна в значительной степени предсказывают последующее лечение расстройства, связанного с употреблением наркотиков и алкоголя [20]. Lee H. K., исследовав 171 пациента с алкогольной зависимостью в Тэгу (Корея), также отмечают, что бессонница, может определяться как детерминанта последующего злоупотребления алкоголем [37]. Крупное когортное исследование (HelsinkiHealthStudy) было проведено Haario P. et al. среди 40-60 летних рабочих, проживающих в Хельсинки, Финляндия. Исследователи сделали 2 поперечных среза в 2000-2002и 2007 годах и выявили, что частые симптомы бессонницы в начале исследования были связаны с злоупотреблением алкоголем в последующем [24]. В выборке лиц старше 50 лет (n = 6027) Canham, S. L. et al. указывают, что участники, чаще употребляющие алкоголь в целом имели больший шанс развития бессонницы, что может указывать на их возможную взаимосвязь [12].

Фактором риска инициации алкогольной зависимости может стать использование снотворного эффекта алкоголя здоровыми людьми при наличии проблем с засыпанием. На настоящий момент существует немало данных, указывающих на использование сомногенного эффекта алкоголя в качестве средства от бессонницы [5, 52]. Снотворный эффект, вызываемый приемом этилового спирта, в течение 3-6 дней нивелируется в силу адаптации рецепторов мозга [2, 61], что в дальнейшем может привести к наращиванию дозы и последующему росту толерантности с формированием аддиктивного поведения. В литературе также описаны возможные проявления сонливости, связанные с массивным приемом алкоголя здоровыми людьми, с последующим снижением у потребителей качества сна [61]. Goodhines, P. A et al. в исследовании студентов бакалавриата в США показывают, что четверть испытуемых использовали алкоголь, марихуану или безрецептурные препараты с целью уснуть, при этом, для всех этих респондентов выявилось более частое употребление ал-

коголя и чаще возникающие негативные последствия употребления алкоголя [21].

RoehrsT. et al. с целью оценить риски, связанные с использованием алкоголя в качестве снотворного, провели клинический эксперимент на добровольцах. Две группы пациентов в течение шести суток получали либо этиловый спирт в дозе 0,2 г. на килограмм массы тела, либо плацебо с аналогичными органолептическими свойствами. В дальнейшем, в течение недели обследуемые могли регулировать дозу потребляемого алкоголя, не зная: пьют они плацебо или раствор этилового спирта. Было выявлено, что испытуемые, получавшие этиловый спирт, в последующем с большей вероятностью наращивали дозу алкоголя [52]. Arnedt J. T. тоже связывает бессонницу с риском инициации потребления психоактивных веществ, а также с повышением вероятности рецидива активного потребления алкоголя [5].

Нарушения сна и алкогольная зависимость. Взаимосвязь нарушений сна и расстройств, связанных с потреблением алкоголя, неоднозначна и носит двунаправленный характер: бессонница может рассматриваться как следствие потребления алкоголя и как причина рецидива алкогольного потребления [14]. Thakkar M.M. et. al., описывая изменения сна у лиц, страдающих алкогольной зависимостью, выделяют синергический эффект: регулярный прием алкоголя нарушает сон, что в свою очередь может способствовать дальнейшему употреблению алкоголя [60]. Сон в период активного потребления алкоголя носит волнообразный характер, периоды потребления чередуются с периодами сна низкого качества с быстрым засыпанием [2]. У некоторых пациентов может наблюдаться снижение латентности сна, что может быть связано с активацией дофаминовой и других стимулирующих систем мозга. При прекращении активного потребления алкоголя нарастает бессонница, сон становится поверхностным, что, по данным авторов, может продолжаться длительное время [36].

В обзоре Angarita G. A. et al. описываются изменения сна, связанные с потреблением этилового спирта. В частности, указывается, что латентность сна увеличивается в периоды потребления алкоголя, во время острой абстиненции и в период после острого синдрома отмены (2-8 недели). Трудности с засыпанием могут сохраняться в течение нескольких месяцев после становления ремиссии. Среди других проявлений нарушения сна авторы выделяют уменьшение общего времени сна, особенно в абстинентный период. Кроме того, пациенты, находящиеся в состоянии абстиненции и испытывающие трудности с засыпанием, подвержены более высокому риску возобновления потребления алкоголя [4].

Для пациентов с синдромом зависимости от алкоголя, находящихся в стадии ремиссии, расстройства сна могут быть прогностическим признаком рецидива активного потребления алкоголя [11, 49]. При этом выраженность нарушений сна может быть связана с выраженностью алкоголь-

ной зависимости. KoS.etal.при обследовании 139 пациентов, страдающих алкогольной зависимостью, пришли к выводу, что существенным фактором, влияющим на проблемы со сном, является тяжесть алкогольной зависимости [33]. EmilyE. Hartwelletal., исследуя выборку 295 жителей Лос-Анджелеса (США), злоупотребляющих алкоголем, установили, что проблемы со сном усиливаются при утяжелении алкогольной зависимости [25]. CanhamS. L. et al. также говорят о прямой ассоциации бессонницы с употреблением алкоголя [12]. Park S. Y. et al.исследовали взаимосвязь качества сна и потребления алкоголя у 234 мужчин и 159 женщин и выявили, что более высокие показатели шкалы AUDIT были связаны с низким субъективным качеством сна, более низкой продолжительностью сна, нарушением сна и дневной дисфункцией [47]. Dolsen, M. R., и Harvey, A. G. при исследовании участников 96 программ лечения зависимостей в 11 городах США и указывают, что бессонница и гиперсомния связаны с более высокой частотой потребления психоактивных веществ (в том числе, алкоголя) [18].

Ряд работ указывают на суицидальные тенденции в контексте отношений употребления алкоголя и бессонницы. Brower K. J. в своем исследовании приходит к выводам о взаимосвязи бессонницы с риском рецидива синдрома зависимости от алкоголя, а также с риском возникновения суицидальных мыслей [11]. Kim J. I. et al. на выборке 7190 корейских пожарных показали наличие взаимосвязи расстройств, связанных с потреблением алкоголя и бессонницы, которые косвенно и прямо опосредуют взаимосвязь между ПТСР и суицидальными идеями [31]. Klimkiewicz A. et al. указывают на наличие взаимосвязи суицидальных мыслей и бессонницы у 304 пациентов с алкогольной зависимостью в Польше [32]. Chakravorty S. et al. также приводят данные о взаимосвязи суицидальных мыслей и бессонницы в выборке ветеранов (n=161), злоупотребляющих алкоголем. Авторы указывают, что суицидальные мысли связаны с качеством сна, а не с его привычной продолжительностью [13].

Miller M. B. et al. рассматривают коррекцию инсомнии как значимый фактор профилактики алкоголизма и указывают на взаимосвязь выра-

женности нарушений сна и дозы потребляемого алкоголя [40]. Однако, в другой своей работе те же авторы приходят к выводу, что на настоящий момент лечение бессонницы не снижает риск рецидива алкоголизма [41]. Brooks A. T. et al. указывают лишь на незначительные улучшения качества сна в выборке из 124 человек в процессе лечения алкогольной зависимости [8]. Sean He et al.указывают на положительную взаимосвязь выраженности симптомов бессонницы и усиления влечения к алкоголю на 8-й неделе соблюдения режима трезвости, что может рассматриваться как фактор риска рецидива активного потребления алкоголя [29]. Kolla B. P. et al. Приводят данные о том, что одной из частых причин рецидива алкоголизма у поступающих в стационар пациентов является употребление алкоголя в качестве снотворного [35].

Заключение

Данный обзор демонстрирует значимость проблемы нарушения сна у пациентов с синдромом зависимости от алкоголя. На основе представленных в обзоре публикаций можно сделать вывод о том, что взаимосвязь между описываемыми феноменами носит синергический характер с взаимным подкреплением. В проведенных на настоящий момент исследованиях показан риск инициации злоупотребления алкоголем при наличии расстройств сна, что связано с использованием алкоголя в качестве сомногенного средства с дальнейшим ростом толерантности и развитием алкоголизма. При этом выраженность нарушений сна нередко совпадает с тяжестью алкогольной зависимости. Для пациентов, находящихся в стадии ремиссии, расстройства сна являются фактором риска рецидива алкоголизма. Представленные нами в настоящем обзоре закономерности лишь в общих чертах описывают обозначенную проблему взаимосвязи нарушений сна с одной стороны и потребления алкоголя, развития алкогольной зависимости — с другой. Представляется важным и актуальным проведение дальнейших клинических и фундаментальных исследований в данном направлении.

Литература / References

1. Полуэктов М.Г., Бузунов Р.В., Авербух В. М. и др. Проект клинических рекомендаций по диагностике и лечению хронической инсомнии у взрослых. *Неврология и ревматология. Приложение к журналу Consilium Medicum*. 2016; 2:41-51. [Poluektov MG, Buzunov RV, Averbukh VM et al. Project of clinical recommendations on diagnosis and treatment of chronic insomnia in adults. *Consilium Medicum. Nevrologiya i revmatologiya (Suppl.)*. 2016; 2:41-51. (In Russ.)]
2. Полуэктов М.Г., Пчелина П.В., Пальман А.Д. Расстройства сна при алкоголизме. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. Спецвыпуски*. 2015; 115(4):34-39. [Poluektov MG, Pchelina PV, Palman AD. Sleep disorders in alcoholism. *Zhurnal nevrologii i psikiatrii imeni S.S. Korsakova*. 2015;115(4)2:34-39. (In Russ.)] doi: 10.17116/jnevro20151154234-39
3. Amaral MOP, de Figueiredo Pereira CM, Martins DIS, Sakellarides CT. Prevalence and risk factors for insomnia among Portuguese adolescents. *European journal of pediatrics*. 2013; 172(10):1305-1311. doi: 10.1007/s00431-013-2037-0
4. Angarita GA, Emadi N., Hodges S., Morgan PT. Sleep abnormalities associated with alcohol, cannabis, cocaine, and opiate use: a comprehensive review. *Addiction science & clinical practice*. 2016; 11(1):9. doi: 10.1186/s13722-016-0056-7

5. Arnedt JT. *Insomnia in patients with a substance use disorder*. 2017 UpToDate. Retrieved from <https://www.uptodate.com/contents/insomnia-in-patients-with-a-substance-use-disorder>. (Accessed 02.03.2020)
6. Bernert RA, Kim JS, Iwata NG, Perlis ML. Sleep disturbances as an evidence-based suicide risk factor. *Current psychiatry reports*. 2015; 17(3):15. doi:10.1007/s11920-015-0554-4
7. Blumenthal H, Taylor DJ, Cloutier RM, Baxley C, Lasslett H. The links between social anxiety disorder, insomnia symptoms, and alcohol use disorders: findings from a large sample of adolescents in the United States. *Behavior therapy*. 2019; 50(1): 50-59. doi: 10.1016/j.beth.2018.03.010
8. Brooks AT, Raju S, Barb JJ, Kazmi N, Chakravorty S, Krumlauf M, Wallen GR. Sleep Regularity Index in Patients with Alcohol Dependence: Day-time Napping and Mood Disorders as Correlates of Interest. *International Journal of Environmental Research and Public Health*. 2020; 17(1):331. doi:10.3390/ijerph17010331
9. Brower KJ, Perron BE. Prevalence and correlates of withdrawal-related insomnia among adults with alcohol dependence: results from a national survey. *The American journal on addictions*. 2010; 19(3):238-244. doi: 10.1111/j.1521-0391.2010.00035.x
10. Brower KJ, Wojnar M, Sliwerska E, Armitage R, Burmeister M. PER3 polymorphism and insomnia severity in alcohol dependence. *Sleep*; 2012; 35(4):571-577. doi: 10.5665/sleep.1748
11. Brower KJ. Assessment and treatment of insomnia in adult patients with alcohol use disorders. *Alcohol*. 2015; 49(4):417-427. doi:10.1016/j.alcohol.2014.12.003
12. Canham SL, Kaufmann CN, Mauro PM, Mojtabai R, Spira AP. Binge drinking and insomnia in middle-aged and older adults: the Health and Retirement Study. *International journal of geriatric psychiatry*. 2015; 30(3):284-291. doi: 10.1002/gps.4139
13. Chakravorty S, Grandner MA, Mavandadi S, Perlis ML, Sturgis EB, Oslin DW. Suicidal ideation in veterans misusing alcohol: relationships with insomnia symptoms and sleep duration. *Addictive behaviors*. 2014; 39(2):399-405. doi: 10.1016/j.addbeh.2013.09.022
14. Chakravorty S, Hanlon AL, Kuna ST, Ross RJ, Kampman KM, Witte LM, Perlis Michael L, Oslin David W. The effects of quetiapine on sleep in recovering alcohol-dependent subjects: a pilot study. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2014; 34(3):350-354. doi: 10.1097/JCP.0000000000000130
15. Chaudhary NS, Kampman KM, Kranzler HR, Grandner MA, Debbarna S, Chakravorty S. Insomnia in alcohol dependent subjects is associated with greater psychosocial problem severity. *Addictive behaviors*. 2015; 50:165-172. doi: 10.1016/j.addbeh.2015.06.021
16. Chen H, Bo QG, Jia CX, Liu X. Sleep problems in relation to smoking and alcohol use in Chinese adolescents. *The Journal of nervous and mental disease*. 2017; 205(5):353-360. doi: 10.1097/NMD.0000000000000661
17. Colrain IM, Nicholas CL, Baker FC. Alcohol and the sleeping brain. In *Handbook of clinical neurology*. Elsevier. 2014; 125:415-431. doi: 10.1016/B978-0-444-62619-6.00024-0
18. Dolsen MR, Harvey AG. Life-time history of insomnia and hypersomnia symptoms as correlates of alcohol, cocaine and heroin use and relapse among adults seeking substance use treatment in the United States from 1991 to 1994. *Addiction*. 2017; 112(6):1104-1111. doi: 10.1111/add.13772
19. Eban-Rothschild A, Appelbaum L, de Lecea L. Neuronal mechanisms for sleep/wake regulation and modulatory drive. *Neuropsychopharmacology*. 2018; 43(5):937-952. doi: 10.1038/npp.2017.294
20. Fortuna LR, Cook B, Porche MV, Wang Y, Amarri AM, Alegria M. Sleep disturbance as a predictor of time to drug and alcohol use treatment in primary care. *Sleep medicine*. 2018; 42:31-37. doi: 10.1016/j.sleep.2017.12.009
21. Goodhines PA, Gellis LA, Kim J, Fucito LM, Park A. Self-medication for sleep in college students: Concurrent and prospective associations with sleep and alcohol behavior. *Behavioral sleep medicine*. 2019; 17(3):327-341. doi: 10.1080/15402002.2017.1357119
22. GortneyJS, Patel P, Raub JN, Kokoska L, Hanawa M, Argyris A. Alcohol withdrawal syndrome in medical patients. *Cleveland Clinic journal of medicine*. 2016; 83(1): 67-79. doi: 10.3949/ccjm.83a.14061
23. Guo R, Simasko SM, Jansen HT. Chronic alcohol consumption in rats leads to desynchrony in diurnal rhythms and molecular clocks. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2016; 40(2):291-300. doi: 10.1111/acer.12944
24. Haario P, Rahkonen O, Laaksonen M, Lahelma E, Lallukka T. Bidirectional associations between insomnia symptoms and unhealthy behaviours. *Journal of sleep research*, 2013; 22(1): 89-95. doi: 10.1111/j.1365-2869.2012.01043.x
25. Hartwell EE, Bujarski S, Glasner-Edwards S, Ray LA. The association of alcohol severity and sleep quality in problem drinkers. *Alcohol and alcoholism*. 2015; 50(5):536-541. doi:10.1093/alcalc/aggv046
26. Hasler BP, Kirisci L, Clark DB. Restless sleep and variable sleep timing during late childhood accelerate the onset of alcohol and other drug involvement. *Journal of studies on alcohol and drugs*. 2016; 77(4):649-655. doi: 10.15288/jsad.2016.77.649
27. Hasler BP, Martin CS, Wood DS, Rosario B, Clark DB. A longitudinal study of insomnia and other sleep complaints in adolescents with and without alcohol use disorders. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2014; 38(8):2225-2233. doi: 10.1111/acer.12474
28. Hasler BP, Soehner AM, Clark DB. Sleep and circadian contributions to adolescent alcohol use disorder. *Alcohol*. 2015; 49(4):377-387. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.06.010
29. He S, Brooks AT, Kampman KM, Chakravorty S. The relationship between alcohol craving and in-

- omnia symptoms in alcohol-dependent individuals. *Alcohol and Alcoholism*. 2019; 54(3):287-294. doi: 10.1093/alcalc/agg029
30. Jesse S, Bråthen G, Ferrara M, Keindl M, Ben-Menachem E, Tanasescu R et al. Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2017; 135(1):4-16. doi:10.1111/ane.12671
 31. Kim JI, Park H, Kim JH. Alcohol use disorders and insomnia mediate the association between PTSD symptoms and suicidal ideation in Korean firefighters. *Depression and anxiety*. 2018; 35(11):1095-1103. doi:10.1002/da.22803
 32. Klimkiewicz A, Bohnert AS, Jakubczyk A, Ilgen MA, Wojnar M, Brower K. The association between insomnia and suicidal thoughts in adults treated for alcohol dependence in Poland. *Drug and alcohol dependence*. 2012; 122(1-2):160-163. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2011.09.021
 33. Ko S, Park Y, Kang M, Hong H. Influence of severity of problem drinking, circadian rhythm and sleep quality on sleep disorder in alcohol use disorder patients. *J Korean Biol Nurs Sci*. 2017; 19(1):48. doi:10.7586/jkbns.2017.19.1.48
 34. Kolla BP, Bostwick JM. Insomnia: The Neglected Component of Alcohol Recovery. *J Addict Res Ther*. 2011; 2:e2. doi: 10.4172/2155-6105.100001000e102
 35. Kolla BP, Schneekloth T, Mansukhani MP, Bieracka JM, Hall-Flavin D, Karpyak V et al. The association between sleep disturbances and alcohol relapse: A 12-month observational cohort study. *The American journal on addictions*. 2015; 24(4):362-367. doi: 10.1111/ajad.12199
 36. Koob GF, Colrain IM. Alcohol use disorder and sleep disturbances: a feed-forward allostatic framework. *Neuropsychopharmacology*. 2020; 45(1):141-165. doi: 10.1038/s41386-019-0446-0
 37. Lee HK. Factors influencing sleep in people with alcoholism. *Journal of Korean Academy of Psychiatric and Mental Health Nursing*. 2010; 19(3):271-277. doi: 10.12934/jkpmhn.2010.19.3.271
 38. Magnée EH, de Weert-van Oene GH, Wijdeveld TA, Coenen AM, de Jong CA. Sleep disturbances are associated with reduced health-related quality of life in patients with substance use disorders. *The American journal on addictions*. 2015; 24(6):515-522. doi: 10.1111/ajad.12243
 39. Martindale SL, Hurley RA, Taber KH. Chronic alcohol use and sleep homeostasis: Risk factors and neuroimaging of recovery. *The Journal of neuropsychiatry and clinical neurosciences*. 2017; 29(1):A6-5. doi: 10.1176/appi.neuropsych.16110307
 40. Miller MB, DiBello AM, Carey KB, Pedersen ER. Insomnia moderates the association between alcohol use and consequences among young adult veterans. *Addictive behaviors*. 2017; 75:59-63. doi: 10.1016/j.addbeh.2017.06.020
 41. Miller MB, Donahue ML, Carey KB, Scott-Sheldon LA. Insomnia treatment in the context of alcohol use disorder: a systematic review and meta-analysis. *Drug and alcohol dependence*. 2017; 181:200-207. doi:10.1016/j.drugalcdep.2017.09.029
 42. Miller MB, Janssen T, Jackson KM. The prospective association between sleep and initiation of substance use in young adolescents. *Journal of Adolescent Health*. 2017; 60(2):154-160. doi: 10.1016/j.jadohealth.2016.08.019
 43. Morioka H, Itani O, Kaneita Y, Ikeda M, Kondo S, Yamamoto R, Ohida T. Associations between sleep disturbance and alcohol drinking: a large-scale epidemiological study of adolescents in Japan. *Alcohol*. 2013; 47(8):619-628. doi: 10.1016/j.alcohol.2013.09.041
 44. Nadorff MR, Salem T, Winer ES, Lamis DA, Nazem S, Berman ME. Explaining alcohol use and suicide risk: a moderated mediation model involving insomnia symptoms and gender. *Journal of clinical sleep medicine*. 2014; 10(12):1317-1323. doi: 10.5664/jcsm.4288
 45. Nguyen-Louie TT, Brumback T, Worley MJ, Colrain IM, Matt GE, Squeglia LM, Tapert SF. Effects of sleep on substance use in adolescents: a longitudinal perspective. *Addiction biology*. 2018; 23(2):750-760. doi: 10.1111/adb.12519
 46. Onaolapo OJ, Onaolapo AY. Melatonin in drug addiction and addiction management: Exploring an evolving multidimensional relationship. *World journal of psychiatry*. 2018; 8(2):64. doi: 10.5498/wjp.v8.i2.64
 47. Park SY, Oh MK, Lee BS, Kim HG, Lee WJ, Lee JH et al. The effects of alcohol on quality of sleep. *Korean journal of family medicine*. 2015; 36(6):294. doi: 10.4082/kjfm.2015.36.6.294
 48. Perney P, Leher P. Insomnia in alcohol-dependent patients: prevalence, risk factors and acamprosate effect: an individual patient data meta-analysis. *Alcohol and Alcoholism*. 2018; 53(5):611-618. doi: 10.1093/alcalc/agg013
 49. Perney P, Rigole H, Mason B, Dematteis M, Leher P. Measuring sleep disturbances in patients with alcohol use disorders: a short questionnaire suitable for routine practice. *Journal of addiction medicine*. 2015; 9(1):25-30. doi: 10.1097/ADM.0000000000000063
 50. Pieters S, Van Der Vorst H, Burk WJ, Wiers RW, Engels RC. Puberty-dependent sleep regulation and alcohol use in early adolescents. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*. 2010; 34(9):1512-1518. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01235.x
 51. Popovici I, French MT. Binge drinking and sleep problems among young adults. *Drug and alcohol dependence*. 2013; 132(1-2):207-215. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2013.02.001
 52. Roehrs T, Roth T. Insomnia as a path to alcoholism: tolerance development and dose escalation. *Sleep*. 2018; 41(8):zsy091. doi: 10.1093/sleep/zsy091
 53. Samsonsen C, Myklebust H, Strindler T, Bråthen G, Helde G, Brodtkorb E. The seizure precipitating effect of alcohol: A prospective observational cross-over study. *Epilepsy research*. 2018; 143:82-89. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2018.04.007
 54. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Current opinion in neurobiology*. 2017; 44:186-192. doi: 10.1016/j.conb.2017.03.021
 55. Siomos KE, Avagianou PA, Floros GD, Skenteris N, Mouzas OD, Theodorou K, Angelopoulos NV. Psycho-

- social correlates of insomnia in an adolescent population. *Child Psychiatry & Human Development*. 2010; 41(3):262-273. doi: 10.1007/s10578-009-0166-5
56. Sivertsen B, Skogen, JC, Jakobsen R, Hysing M. Sleep and use of alcohol and drug in adolescence. A large population-based study of Norwegian adolescents aged 16 to 19 years. *Drug and alcohol dependence*. 2015; 149:180-186. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2015.01.045
 57. Skarupke C, Schlack R, Lange K, Goerke M, Dueck A, Thome J, Cohrs S. Insomnia complaints and substance use in German adolescents: did we underestimate the role of coffee consumption? Results of the KiGGS study. *Journal of neural transmission*. 2017; 124(1):69-78. doi: 10.1007/s00702-015-1448-7
 58. Smith LJ, Gallagher MW, Tran JK, Vujanovic AA. Posttraumatic stress, alcohol use, and alcohol use reasons in firefighters: the role of sleep disturbance. *Comprehensive psychiatry*. 2018; 87:64-71. doi: 10.1016/j.comppsy.2018.09.001
 59. Sung YK, La Flair LN, Mojtabai R, Lee LC, Spivak S, Crum RM. The association of alcohol use disorders with suicidal ideation and suicide attempts in a population-based sample with mood symptoms. *Archives of suicide research*. 2016; 20(2):219-232. doi: 10.1080/13811118.2015.1004489
 60. Thakkar MM, Sharma R, Sahota P. Alcohol disrupts sleep homeostasis. *Alcohol*. 2015; 49(4):299-310. doi: 10.1016/j.alcohol.2014.07.019
 61. van Schroyen Lantman M., Roth T, Roehrs T, Verster JC. Alcohol hangover, sleep quality, and daytime sleepiness. *Sleep and Vigilance*. 2017; 1(1):37-41. doi: 10.1007/s41782-017-0008-7
 62. Vengeliene V, Noori HR, Spanagel R. Activation of melatonin receptors reduces relapse-like alcohol consumption. *Neuropsychopharmacology*. 2015; 40(13):2897-2906. doi:10.1038/npp.2015.143
 63. Wallen GR, Brooks MAT, Whiting MB, Clark R, Krumlauf MMC, Yang L, Schwandt ML, George DT, Ramchandani VA. The prevalence of sleep disturbance in alcoholics admitted for treatment: a target for chronic disease management. *Family & community health*. 2014; 37(4):288. doi: 10.1097/FCH.0000000000000040
 64. World Health Organization. Global status report on alcohol and health 2018: executive summary. Geneva: World Health Organization; 2018 (WHO/MSD/MSB/18.2). Licence: CC BY-NC-SA 3.0 IGO. URL: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/312318/WHO-MSD-MSB-18.2-eng.pdf> (Accessed 02.03.2020)
 65. Zaridze D, Lewington S, Boroda A, Scélo G, Karpov R, Lazarev A et al. Alcohol and mortality in Russia: prospective observational study of 151 000 adults. *The Lancet*. 2014; 383(9927):1465-1473. doi: 10.1016/S0140-6736(13)62247-3
 66. Zhabenko N, Wojnar M, Brower KJ. Prevalence and correlates of insomnia in a Polish sample of alcohol-dependent patients. *Alcoholism: clinical and experimental research*. 2012; 36(9):1600-1607. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01771.x

Сведения об авторах

Ефремов Илья Сергеевич — ассистент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ Минздрава России. E-mail: efremovilya102@gmail.com

Асадуллин Азат Раилевич — д.м.н., доцент, старший научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, профессор кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: droar@yandex.ru

Насырова Регина Фаритовна — д.м.н., главный научный сотрудник, научный руководитель отделения персонализированной психиатрии и неврологии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: nreginaf77@gmail.com

Ахметова Эльвина Аслямовна — к.м.н., научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доцент кафедры психиатрии и наркологии с курсом ИДПО ФГБОУ ВО БГМУ. E-mail: aea1202@yandex.ru

Крупницкий Евгений Михайлович — д.м.н., профессор; заместитель директора по научной работе и руководитель отдела наркологии НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, руководитель лаборатории клинической фармакологии аддитивных состояний СПб ПГМУ им. И.П. Павлова, профессор факультета психиатрии Пенсильванского университета. E-mail: kruenator@gmail.com

Современные подходы к терапии психогенного (постоянного постурально-перцептивного) головокружения (обзор)

Кунельская Н.Л.^{1,2}, Байбакова Е.В.¹, Чугунова М.А.¹, Зазева З.О.¹

¹ГБУЗ «Научно-исследовательский клинический институт оториноларингологии им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, Москва,

²ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва

Резюме. Проведен обзор отечественной и зарубежной литературы по современным диагностическим и лечебным алгоритмам постоянного постурально-перцептивного головокружения, нового диагностического синдрома, который объединяет ключевые особенности всех выделяемых ранее видов хронического субъективного головокружения и связанных с ним расстройств. В статье подробно освещены вопросы использования антидепрессантов и когнитивно-поведенческой психотерапии.

Ключевые слова: психогенное головокружение, постоянное постурально-перцептивное головокружение, антидепрессанты, селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, вортиоксетин, когнитивно-поведенческая психотерапия.

Modern approaches to the treatment of psychogenic vertigo (persistent postural-perceptual dizziness), review

Kunelskaya N. L.^{1,2}, Baybakova E. V.¹, Chugunova M.A.¹, Zazeva Z.O.¹

¹Sverzhewsky Research Institute of Clinical Otorhinolaryngology, Moscow, Russia,

²Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

Summary. The review of the native and foreign literature was conducted on modern diagnostic and therapeutic algorithms for persistent postural-perceptual dizziness, a new diagnostic syndrome that combines the key features of all previously identified types of chronic subjective vertigo and related disorders. In this article details there is a detailed description of the use of antidepressants and cognitive behavioral therapy.

Keywords: psychogenic vertigo, persistent postural-perceptual dizziness, antidepressants, selective serotonin reuptake inhibitors, vortioxetine, cognitive behavioral therapy.

Постоянное постурально-перцептивное головокружение (ПППГ или PPPD в зарубежной литературе) — это новый диагностический синдром, который объединяет ключевые особенности всех выделяемых ранее видов хронического субъективного головокружения и связанных с ним расстройств. Его целесообразно относить в спектр других функциональных неврологических заболеваний [15] и рассматривать как нарушения, «возникающие в результате изменения функционирования органа» без структурного или клеточного дефицита [8, 18]. Головокружение при ПППГ чаще является несистемным [5, 8], поэтому пациенты могут описывать его по-разному: как затуманенность, размытость, переполнение, тяжесть или легкость в голове. Это могут быть ощущения расфокусировки зрения, разбалансировки в пространстве, отклонения корпуса в сторону при ходьбе [8].

Частота постановки диагноза ПППГ в различных учреждениях, занимающихся проблемами головокружения, от 2,5 до 16% [8]. Патогенез связан с хронической дисфункцией вестибулярной системы и головного мозга, которая вызывает постоянное ощущение несистемного головокружения и / или неустойчивость при ходьбе. Пусковым фактором является остро возникший эпизод головокру-

жения, который обычно бывает вызван различными нарушениями в работе вестибулярного аппарата, но может быть и не связан напрямую с его повреждением и относиться, например, к проявлениям панической атаки, последствиям черепно-мозговой травмы или обморока. Физиологическая реакция на внезапное головокружение или неустойчивость при ходьбе включает автоматическое изменение в системе контроля баланса: формируются так называемые «повышенный постуральный контроль» (т.е. человек начинает отслеживать свою походку), и «зрительно-соматосенсорная зависимость» (т.е. поддержание баланса осуществляется за счет ориентирования на зрительные и соматосенсорные, а не на вестибулярные стимулы) [15]. Это в свою очередь приводит к субъективным ощущениям головокружения во время повседневной вестибулярной и зрительной стимуляции (например, при перемещении, пребывании в богатой визуальными стимулами среде), что еще более ужесточает контроль позы и походки. Большая энергозатратность неоправданного самоконтроля и как результат — постоянная психическая перегрузка в дальнейшем вызывает постоянное ощущение усталости [19]. Часто вторично по отношению к аномальному постуральному контролю формируются напряжение мышц шеи и функциональное рас-

стройство походки [14]. Как правило, через некоторое время системы управления равновесием снова адаптируются к нормальному функционированию. А вот при ПППГ как раз данный дезадапционный механизм закрепляется [16, 18].

В то время как диагностические тесты и неврологический осмотр не выявляют каких-либо отклонений от нормативных показателей, пациенты с ПППГ продолжают предъявлять жалобы на головокружение. Основные сложности в дальнейшей терапии связаны с частым уже упоминавшимся ранее развитием вторичного функционального расстройства походки, тревоги, поведения избегания и тяжелой социальной дезадаптации, вплоть до инвалидизации. Само по себе ПППГ вызывает большие диагностические трудности, которые еще более усугубляются при наличии сопутствующих заболеваний, в связи с чем обществом Бараньи были приняты следующие диагностические критерии для данного состояния:

А. Один или несколько симптомов несистемного головокружения или неустойчивости присутствуют большую часть дней в течение 3 месяцев и более (см. прим. 1-3):

1. Головокружение продолжительное во времени, но носит интермиттирующий характер;
2. Симптомы не обязательно должны присутствовать в течение всего дня

Б. Стойкие симптомы возникают без специфических провоцирующих факторов, но усугубляются (см. прим. 4, 5):

1. В вертикальном положении;
2. При активных или пассивных движениях без учета направления и положения;
3. При воздействии движущихся зрительных стимулов или сложных визуальных схем/образов

В. Расстройство провоцируется условиями, которые вызывают головокружение или нарушение равновесия, включая острые, эпизодические, хронические вестибулярные синдромы, другие неврологические или иные заболевания, психологические проблемы (см. прим. 6)

- а. если провоцирующий фактор носит острый или эпизодический характер, симптомы согласуются с критериями группы А, но могут сначала носить интермиттирующий, а затем приобретать постоянный характер;
- б. если провоцирующий фактор носит хронический характер, симптомы могут развиваться медленно и постепенно прогрессировать

Г. Симптомы провоцируют стресс/функциональное ухудшение;

Д. Симптомы не могут быть объяснены другими причинами/заболеваниями (см. прим. 7)

Примечания:

1. ПППГ проявляется следующими основными симптомами, определенными ранее в критериях диагностики:

1.1 невращательное ощущение или ощущение нарушенной пространственной ориентации (головокружения);

1.2 чувство нестабильности в положении стоя или при ходьбе (неустойчивость);

1.3 ложные или искаженные ощущения колебания, покачивания, подпрыгивая собственного тела (внутреннее невращательное головокружение) или аналогичные ощущения движения окружающих предметов (внешнее невращательное головокружение).

2. Симптомы должны присутствовать более 15 дней из 30. Большинство пациентов испытывают симптомы ежедневно или практически ежедневно. Симптомы имеют тенденцию к нарастанию в течение дня.

3. Кратковременные эпизоды усиления симптомов могут возникать спонтанно или в процессе движения (присутствуют не у всех пациентов). Однократно возникший эпизод не отвечает этому критерию.

4. Если симптоматика развилась в полном объеме, в последующем она персистирует независимо от провоцирующих факторов.

5. Каждый из провоцирующих фактора группы В желателен в истории болезни описать отдельно. Пациенты могут предпринимать попытки избегать этих факторов с целью минимизации обострения их вестибулярных симптомов. Такое избегание может быть рассмотрено в пользу критериев группы В.

6. Наиболее распространенные провоцирующие факторы: периферические или центральные вестибулярные нарушения (25-30% случаев), вестибулярная мигрень (15-20%), панические атаки (15%), травмы головного мозга или шейного отдела позвоночника (10-15%), вегетативные нарушения (7%). Другие причины головокружения, шаткости при ходьбе (например, различные нарушения сердечного ритма, побочное действие лекарственный препаратов) составляют обычно ~3%).

7. ПППГ может сосуществовать с другими заболеваниями. Наличие сопутствующего заболевания не исключает диагноз ПППГ [2, 15, 18].

Необходимо помнить, что наличие структурных, метаболических или психических расстройств не исключает диагноз ПППГ. Напротив, ПППГ может и не согласовываться со многими критериями при проведении дифференциальной диагностики. Например, доброкачественное пароксизмальное позиционное головокружение (ДППГ) или вестибулярная мигрень могут вызывать ПППГ, а затем сосуществовать с ним, вызывая повторяющиеся приступы головокружения, наложенные на хронические симптомы ПППГ. Пациенты с болезнью Паркинсона и другими структурными нарушениями походки могут параллельно страдать от функционального головокружения [13]. В этой ситуации ПППГ наиболее часто проявляется в наличии повышенной чувствительности к зрительным стимулам, когда пациенты сидят. Паническое расстройство и генерализованное тревожное расстройство могут быть причинами или последствиями ПППГ. Они также могут предшествовать наступлению ПППГ, не вызывая голо-

вокругения, но после манифестации ПППГ провоцировать усиление симптоматики [16]. Следовательно, клиницисту необходимо внимательно следить за ходом вестибулярных и/или иных симптомов, чтобы распутать зачастую крайне сложный «симптоматический клубок». Практическая цель выполнения этой задачи — выявить потенциально обратимые компоненты патогенеза, которые могут поддаваться различным методам терапевтической коррекции. Будучи выявленным, ПППГ хорошо поддается управлению посредством применения вестибулярной реабилитации, психотропных препаратов и когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) [15].

Согласно большому количеству исследований (Karpfhammer et al., 1997; Holmberg et al., 2005; Staab and Ruckenstein, 2007; Staab et al., 2010), у пациентов с ПППГ распространенность тревожных и депрессивных расстройств составляет около 75% (цит. по [8]), что объясняет высокую эффективность селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) и селективных ингибиторов обратного захвата серотонина и норадреналина (СИОЗСН), которые в свою очередь позволяют снизить интенсивность головокружения и неустойчивости у большинства пациентов с ПППГ [17]. Следует отметить, что на фоне терапии проявления тревоги и депрессии при их наличии тоже значительно улучшаются. Поскольку количество антидепрессантов постоянно увеличивается, выбор препарата становится все более сложным. Несмотря на то, что профиль побочных эффектов обычно упоминают как основной фактор при выборе лекарственного средства, оптимальное назначение определенного препарата остается в значительной степени искусством. Индивидуальные особенности пациента, возраст, пол, соматическое состояние, сопоставляют с характеристиками антидепрессанта. Подбор дозы при лечении ПППГ необходимо начинать медленно, а эффекты обычно наблюдаются при применении доз в нижней половине диапазонов, рекомендованных для лечения депрессии. Особенностью пациентов с функциональными нарушениями как раз является их повышенная чувствительность к побочным эффектам, что достаточно часто приводит к отказу пациента от приема антидепрессантов [1].

Исходя из изложенного, несомненный интерес представляет новый препарат вортиоксетин (Бринтелликс), который, как и СИОЗС, является ингибитором обратного захвата серотонина, а также (согласно исследованиям *in vivo*) антагонистом 5-HT₃, 5-HT₇, 5-HT_{1D}-рецепторов, парциальным агонистом 5-HT_{1B}-рецепторов и агонистом 5-HT_{1A}-рецепторов и имеет минимальный спектр побочных эффектов. Вортиоксетин не оказывает сильного ингибирующего действия на изоферменты цитохромной системы, но быстро метаболизируется путем окисления CYP2D6 и другими изоферментами и затем связывается с глюкуроновой кислотой, образует прочную связь с белками и характеризуется линейной и дозопропорциональной фармакокинетикой. Имеет длительный период полувыведения (66 ч). Наиболее частыми побочными

ми эффектами являются желудочно-кишечные расстройства, включая тошноту, рвоту, запор. Побочные эффекты являются дозозависимыми. Начальная доза вортиоксетина составляет 10 мг/сут в первую неделю, целевая доза — 20 мг/сут достигается на второй неделе лечения [4,7].

Накоплен определенный опыт использования КПТ для лечения функционального головокружения. В основе данного метода лежит коррекция ошибочных представлений пациентов, в соответствии с которыми на неугрожающие жизненные соматические ощущения они дают неадекватные гипербализированные реакции. Ведущим методом КПТ является систематическая десенсибилизация, то есть погружение в пугающую ситуацию (воображаемое или реальное) [1]. Обязательно используются такие поведенческие техники, как планирование активности, экспозиция, самопоощрение, создание меню «поощрений» и др. Важным аспектом поведенческих техник является изменение убеждений, корректировка будущих предсказаний, поощрение использования пациентом новых стратегий поведения [3]. Для достижения долговременного улучшения настроения и поведения пациента когнитивные терапевты работают с более глубокими уровнями мышления: глубинными убеждениями людей о самих себе, своем мире и других. В контексте ПППГ, благодаря КПТ, пациенты получают возможность распознавать избыточный постуральный контроль на физическом, эмоциональном и психологическом уровнях, что в дальнейшем позволяет избавиться от тягостных симптомов головокружения [6, 20].

В исследовании, посвященном 39 пациентам с фобическим постуральным головокружением, добавление КПТ к упражнениям вестибулярной реабилитации имело положительный кратковременный эффект, устойчивость которого колебалась значительно в течение последующего года наблюдений [10,11]. Более новые исследования, к счастью, были более перспективными. В контролируемом исследовании 41 пациента с хроническим субъективным головокружением всего три сеанса КПТ привели к значительным улучшениям у 75% пациентов [9], которые сохранялись в течение 1 и 6 месяцев после лечения [12]. В будущем ожидается, что КПТ будет оказывать помощь пациентам с выраженным страхом падения или страхом перед головокружением, поскольку может уменьшить стратегию избегания, характерную для данной категории больных [20].

Таким образом, правильный подбор и сочетание специфической терапии для лечения постоянного постурально-перцептивного головокружения с использованием психообразования, когнитивно-поведенческой психотерапии и антидепрессантов могут уменьшить выраженность дисфункционального поведения и непосредственно головокружения. Проводимые по всему миру исследования подтверждают необходимость раннего выявления и лечения этого состояния, а наличие симптомов в течение длительного времени не исключает хороших результатов терапии.

Литература/References

1. Ковпак Д.В. Страх... Тревога... Фобия... Вы можете с ними справиться! Практическое руководство психотерапевта, 2-е изд. СПб: Наука и Техника, 2019. [Kovpak DV. Strah... Trevoga... Fobiya... Vy mozhetе s nimi spravit'sya! Prakticheskoe rukovodstvo psihoterapevta, 2-e izd. SPb: Nauka i Tekhnika, 2019. (In Russ.)]
2. Кунельская Н.Л., Байбакова Е.В., Заоева З.О. Психогенное головокружение. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2019; 119(10):74-78. [Kunel'skaya NL, Bajbakova EV, Zaoeva ZO. Psychogenic dizziness. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2019; 119(10):74-78. (In Russ.)] DOI: 10.17116/jnevro201911910189
3. Лухи Р. Техники когнитивной психотерапии. СПб.: Питер; 2020. [Lihi R. Tekhniki kognitivnoj psihoterapii. SPb.: Piter; 2020. (In Russ.)]
4. Шацберг А.Ф. Руководство по клинической психофармакологии, 3-е изд. М.: МЕД-пресс-информ; 2019. [SHacberg AF. Rukovodstvo po klinicheskoy psihofarmakologii, 3-e izd. M.: MEDpress-inform; 2019. (In Russ.)]
5. Bisdorff A.M. von Brevern, Lempert T. and. Newman-Toker D.E. Classification of vestibular symptoms: Towards an international classification of vestibular disorders, J Vestib Res. 2009; 19:1-13.
6. Best C, Tschann R, Stieber N. et al. STEADFAST: psychotherapeutic intervention improves postural strategy of somatoform vertigo and dizziness. Behav Neurol 2015; 2015:1-10. doi:10.1155/2015/456850
7. Chen G, Højer AM, Areberg J, Nomikos G. Vortioxetine: Clinical Pharmacokinetics and Drug Interactions. Clin Pharmacokinet. 2018; 57(6): 673-686. doi: 10.1007/s40262-017-0612-7
8. Dieterich M, Staab J, Brandt T. Functional (psychogenic) dizziness. Handb Clin Neurol. 2016; 139:447-468. https://doi: 10.1016/B978-0-12-801772-2.00037-0
9. Edelman S, Mahoney AE, Cremer PD. Cognitive behavior therapy for chronic subjective dizziness: a randomized, controlled trial. Am J Otolaryngol. 2012; 33:395-401. doi:10.1016/j.amjoto.2011.10.009
10. Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U. et al. Treatment of phobic postural vertigo. A controlled study of cognitive-behavioral therapy and self-controlled desensitization. J Neurol. 2006; 253:500-6. doi:10.1007/s00415-005-0050-6
11. Holmberg J, Karlberg M, Harlacher U. et al. One-year follow-up of cognitive behavioral therapy for phobic postural vertigo. J Neurol. 2007; 254:1189-92. doi:10.1007/s00415-007-0499-6
12. Mahoney A E, Edelman S, Cremer PD. Cognitive behavior therapy for chronic subjective dizziness: longer-term gains and predictors of disability. Am J Otolaryngol. 2013; 34:115-20. doi:10.1016/j.amjoto.2012.09.013
13. Onofrij M, Thomas A, Tiraboschi P. et al. Updates on Somatoform Disorders (SFMD) in Parkinson's disease and dementia with lewy bodies and discussion of phenomenology. J Neurol Sci. 2011; 310:166-71. doi:10.1016/j.jns.2011.07.010
14. Pareés I, Kojovic M, Pires C. et al. Physical precipitating factors in functional movement disorders. J Neurol Sci. 2014; 338(1-2):174. doi:10.1016/j.jns.2013.12.046
15. Popkrov S, Staab JP, Stone J. Persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): a common, characteristic and treatable cause of chronic dizziness. Pract Neurol. 2018; 18(1):5-13. https://doi: 10.1136/practneurol-2017-001809
16. Staab JP, Ruckenstein MJ. Which comes first? psychogenic dizziness versus otogenic anxiety. Laryngoscope. 2003; 113:1714-1718. doi:10.1097/00005537-200310000-00010
17. Staab JP. Chronic subjective dizziness. Continuum. 2012; 18:1118-41. doi: 10.1212/01.CON.0000421622.56525.58
18. Staab JP, Eckhardt-Henn A, Horii A. et al. Diagnostic criteria for persistent postural-perceptual dizziness (PPPD): Consensus document of the Committee for the Classification of Vestibular Disorders of the Ba'ra'ny Society. J Vestib Res. 2017; 27(4):191-208. https://doi: 10.3233/VES-170622
19. Stephan KE, Manjaly ZM, Mathys CD. et al. Allostatic self-efficacy: a metacognitive theory of dyshomeostasis-induced fatigue and depression. Front Hum Neurosci. 2016; 10:550 doi:10.3389/fnhum.2016.00550
20. Whalley MG, Cane DA. A cognitive-behavioral model of persistent postural-perceptual dizziness. Cogn Behav Pract. 2017; 24:72-89. doi:10.1016/j.cbpra.2016.03.003

Сведения об авторах

Кунельская Наталья Леонидовна — доктор медицинских наук, заместитель директора по научной работе ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ, профессор кафедры оториноларингологии им. академика Б.С. Преображенского лечебного факультета ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н.И. Пирогова МЗ РФ. E-mail: nlkun@mail.ru

Байбакова Елена Викторовна — кандидат медицинских наук, руководитель научно-исследовательского клинического отдела сурдологии и патологии внутреннего уха ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ. E-mail: erotermel@gmail.com

Чугунова Мария Александровна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник научно-исследовательского клинического отдела сурдологии и патологии внутреннего уха ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ. E-mail: chugunova-la@mail.ru

Заоева Зарина Олеговна — кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник (и. о. зав. отделом) научно-исследовательского клинического отдела сурдологии и патологии внутреннего уха ГБУЗ «НИКИО им. Л.И. Свержевского» ДЗМ. E-mail: zarinazaoeva@mail.ru

Несколько соображений в связи с публикацией статьи «Биопсихосоциальная модель в психиатрии как оптимальная парадигма для современных биомедицинских исследований» (письмо в редакцию)

Коцюбинский А.П.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии
имени В.М. Бехтерева» Минздрава России

Several considerations in connection with the publication of the article «The Biopsychosocial model in psychiatry as an optimal paradigm for modern biomedical research» (The letter to edition)

A.P. Kotsubinskij

V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of the Russian Federation
Ministry of Health

Рассматриваемая статья (*Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. — 2020. — №2. — С.3-15), поднимая крайне актуальную научную тему и представляя чрезвычайный интерес с точки зрения широты контента и попытки принципиально нового понимания содержания биопсихосоциальной парадигмы в научной и практической психиатрии, нуждается, тем не менее, в дополнительном анализе и комментировании.

Так, с одной стороны, авторы утверждают, что классическая биопсихосоциальная концепция ограничена простым описанием функционирования органов и систем, однако, с другой — сами же отмечают, что это справедливо лишь для тех исследователей, которые используют биопсихосоциальную терминологию без глубокого понимания сущности и динамической сложности того феномена, для понимания которого она была предложена.

Далее. Авторы утверждают, что на данном этапе биопсихосоциальная концепция не создала «ни новую методологию исследований, ни качественно новый интегративный подход к терапии психических расстройств, который бы реально улучшал прогноз и исход у пациентов». Однако, известно, что биопсихосоциальная модель служит теоретическим обоснованием для концепции реабилитации, а также для холистического диагностического подхода и обоснования необходимости комплексного (психофармакотерапия, психосоциотерапия) лечения.

Как представляется, не бесспорно рассматривается авторами и вопрос о психофизическом параллелизме. Дело в том, что широкая многолетняя дискуссия по поводу биопсихосоциальной модели в психиатрии и в общей медицине является продолжением и развитием споров о проблеме соотношения материального и идеального в формировании психики человека и развитии психи-

ческих болезней [Mc Laren N. Interactive dualism as a partial solution to the mind-brain problem for psychiatry. *MedHypotheses*. 2006; 66(6):1165-73.]. Эти споры получили отражение, в том числе, на страницах журнала «Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева» (Дунаевский В.В. О предосудительных стереотипах и воинствующем догматизме. И о врачевании как искусстве /В.В.Дунаевский//Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М.Бехтерева. 2018; 2:125-129; Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Коцюбинский Д.А., Кризис естественнонаучного и гуманитарного подходов в психиатрии. — Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева. 2019; 1:8-15). В этих публикациях было постулировано представление о нелинейном характере и сложной конфигурации отношений биологической и психосоциальной антиномий.

В целом, продолжая развивать эту мысль, авторы рассматриваемой статьи справедливо подчеркивают очевидность того, что рассмотрение психических феноменов и их нарушений исключительно с точки зрения биологии лишено смысла, так как не учитывает контекст внешней среды, действующей на человека [Sapolsky, R. M. *Monkeyluv: And Other Essays on Our Lives as Animals*. — NewYork : Scribner. — 2005. — 209p.]. Как справедливо и то, что оценка влияния внешней среды (культуры, общества, семьи, воспитания, истории роста и развития) на возникновение и деформацию психического феномена совершенно недостаточна для выяснения смысла психических феноменов и требует учёта биологических процессов. Однако, из дальнейшего следует, что, говоря о конкретных путях повышения эффективности научных работ, касающихся изучения природы и течения психических заболеваний, авторы намечают подходы, которые, по сути, игнорируют отмеченную выше «композитность» биопсихосоциальных процессов. И в итоге, выска-

зывают утверждение о «доминировании в биопсихосоциальной модели генетических парадигм». При этом психологическим и социальным парадигмам отводится второстепенная роль.

Развивая эту мысль, авторы утверждают, что:

1) Биологические факторы существенно влияют на прочие домены, причем, эффекты данных факторов имеют максимальный уровень генетического контроля—до 90%;

2) Имеет место безусловная доминантность генетического влияния на все три домена—биологический, психологический и социальный;

3) Анализ генетического влияния в рамках биопсихосоциальной модели этиологии и патогенеза психических заболеваний представляется ключевым как для понимания роли отдельных доменов модели, так и для оценки вариантов взаимодействия доменов в процессе развития заболевания.

В статье обращается внимание на появление многочисленных и убедительных фактов, подтверждающих существование генетического контроля (55-65%) в отношении психологического (личностного) домена [Balestri M, Calati R, Serretti A, DeRonchi D. Genetic modulation of personality traits. *International. Clinical. Psychopharmacology*. 2014; 29(1):1-15]. При этом показатели наследуемости, как отмечают авторы, составляют 30-60%, что определяет черты личности, характера и темперамента. Это, в свою очередь, определяет генетическую уязвимость к формированию болезней зависимости. Данная уязвимость выступает в преморбиде будущего больного как предрасположенность, то есть риск развития болезней. При этом какими негенетическими влияниями определяются оставшиеся 35-70% личностных особенностей индивидуума остаётся неясным.

Столь же односторонне «недоговорённым» представляется и тезис о важнейшей роли генетических факторов в формировании и функционировании социального домена. Так, в статье отмечаются соподчиненность социальных факторов (особенностей микро- и макросоциального окружения) биологическим и личностным факторам, через которые в 20-30% случаев осуществляется генетический контроль уровней социального функционирования и социальной адаптации. При этом, однако, остаётся неясным, что же происходит в «оставшихся» 70-80% случаев, характеризующихся негенетическим влиянием на процесс социального функционирования.

Наконец, авторы говорят о значительном уровне «генетического перекрытия между тремя доменами биопсихосоциальной модели». Однако, это утверждение расходится с приводимыми авторами отнюдь не «перекрывающими» показателями генетического контроля, оказывающегося решающим лишь в 20-30-60% случаев.

С учетом сказанного не вполне понятным остаётся, почему авторы высказывают убеждение в том, что «с учетом многоуровневого генетического контроля всех доменов этиопатогенеза роль генетического влияния еще более возрастает и приобретает критическое значение для конкретного человека».

Сказанное не умаляет важности и своевременности рассматриваемой работы, которая представляет собой продуктивную попытку уточнения содержания биопсихосоциальной парадигмы на современном этапе развития научной и практической психиатрии.

Представление результатов исследования психологических и психосоциальных интервенций: стандарт CONSORT-SPI 2018

Трусова А.В.^{1,2}, Климанова С.Г.^{2,1}¹ Санкт-Петербургский государственный университет,² Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Резюме. Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» доказательного подхода в оценке психологических и психосоциальных интервенций, на основании их результатов принимаются научно обоснованные решения об эффективности и сфере применения таких интервенций. Современный биопсихосоциальный подход в медицине диктует необходимость максимально точных, полных и прозрачных отчетов о проведении РКИ не только в области биомедицины, но и в области психологических и психосоциальных интервенций, в том числе психотерапии. Единый стандарт представления результатов РКИ CONSORT (CONsolidated Standards Of Reporting Trials), разработанная версия 2010 г., в настоящее время принят в качестве эталона для представления результатов РКИ ведущими медицинскими журналами мира. В 2018 г. было опубликовано официальное расширение стандарта представления результатов РКИ для психологических и психосоциальных интервенций — CONSORT-SPI 2018. В статье приведена история разработки стандарта, научно-методологические принципы и краткое содержание, описаны основные инструменты (чек-лист и блок-схема). Чтобы научное сообщество могло оценить качество исследования психологических и психосоциальных интервенций, применимость этих интервенций в различном контексте и для обеспечения реплицируемости таких исследований, необходимо учитывать требования CONSORT-SPI 2018 и стремиться им следовать.

Ключевые слова: Психологические вмешательства, психосоциальные интервенции, рандомизированные контролируемые исследования, стандарты представления результатов исследований, доказательная медицина, CONSORT, открытая наука.

Reporting randomized trials of psychological and psychosocial interventions: CONSORT-SPI 2018

Trusova A.V.^{1,2}, Klimanova S.G.^{2,1}¹ Saint Petersburg University,² V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology

Summary. Randomized controlled trial (RCT) is a “gold standard” evidence-based approach to the assessment of psychological and psychosocial interventions; the results of RCT provide an opportunity to give a scientifically grounded decision about the effectiveness and the applicability of intervention. The current biopsychosocial approach requires the necessity of having precise, comprehensive, and transparent reports about conducting RCT in medicine, as well as psychological and psychosocial interventions, including psychotherapy. The unified standards for reporting RCT's results were developed by the CONSORT group (CONsolidated Standards Of Reporting Trials, the latest edition in 2010). They are currently considered a guide for presenting results in leading medical journals in the world. The expansion of CONSORT, which described the standards for presenting the results of psychological and psychosocial intervention CONSORT-SPI was developed in 2018. The article presents the history of developing the standards, their scientific and methodological principles, the brief content, and the main instruments used (check-list and block-scheme). It is important to consider the guidelines of CONSORT-SPI 2018 and follow them in order for the scientific community to assess the quality, the applicability of different contexts, as well as replicability of psychological and psychosocial interventions studies.

Key words: Psychological intervention, Psychosocial intervention, Randomised controlled trial, Reporting standards, Evidence-based medicine, CONSORT, Open science.

Рандомизированные контролируемые исследования (РКИ) являются «золотым стандартом» исследования эффективности лечения в современной медицине, основанной на доказательствах (evidence-based medicine). В настоящее время очевидно, что максимально полное использование данных уже проведенных РКИ возможно в условиях открытого представления не только собственно результатов исследования и их интерпре-

тации авторами исследования, но и информации о дизайне, контексте, условиях проведения, алгоритмах анализа данных и ограничениях проведенного исследования [11]. В отсутствие этих данных РКИ могут быть более необъективными и давать искаженные оценки эффективности тех или иных воздействий. Точные, полные, доступные и прозрачные сведения о проведенных РКИ необходимы для максимизации их научной ценности.

Если в области биомедицины важность представления максимально полных данных РКИ на данный момент является очевидной, то в области психологических вмешательств разной интенсивности и глубины — от краткосрочных интервенций до психотерапии, а также психосоциальных интервенций, различных тренингов клинической направленности и т.п., дело обстоит совсем иначе.

Критические зарубежные обзоры последних лет указывают на то, что РКИ психологических и психосоциальных интервенций часто описываются недостаточно тщательно, полно и ясно, что затрудняет их репликацию, оценку качества и понимание того, кому и при каких условиях данные интервенции могут принести пользу. Авторы, анализирующие зарубежные публикации, наиболее часто отмечают такие пробелы, как недостаточное описание конкретных методов реализации тех или иных вмешательств, отсутствие данных об адаптации вмешательства для конкретных клинических групп или отдельных лиц; условия, в которых возможна реализация вмешательства и т.д. [13, 16, 20]. Все это снижает доверие к результатам проведенных РКИ и может нивелировать их научную и практическую значимость.

Кризис репликации в современной науке. Неадекватные условия конкуренции и трудоустройства научных работников отражает слоган *Publish or Perish* («Публикуйся или умри»), а его возникновение напрямую связано с функционированием общей системы научных публикаций, в которой не приветствуются негативные результаты, что порождает избыток статей, в которых была подтверждена выдвинутая авторами гипотеза. По данным D. Fanelli (2012), доля научных статей, в которых была полностью или частично подтверждена выдвинутая гипотеза, выросла более, чем на 22% в период между 1990 и 2007 годами. Эта тенденция значительно сильнее отражена в таких областях, как психология, психиатрия, клиническая медицина, фармакология и токсикология, молекулярная биология и др. Увеличение доли публикаций с положительными результатами также зависит от локализации авторов исследования — наибольший прирост характерен для исследователей в азиатских странах, наименьший — в Европе, особенно в Великобритании [15]. Следует констатировать, что поддерживаемая последние годы государственно и институционально публикационная гонка среди российских исследователей не позволит обойти эту проблему в отечественной науке.

К сожалению, повторить полученные положительные результаты многих исследований не удастся. Brian Nosek, профессор факультета психологии в университете Вирджинии, соучредитель и исполнительный директор Центра открытых наук (Center for Open Science), приводит такие данные — только в 36 из 100 исследований, опубликованных в 3 самых престижных мировых журналах в области психологии, были получены значимые результаты при репликации [23].

По данным John и соавт. (2012), в области психологии широко распространены практи-

ки манипуляции данными (Questionable research practices) — например, такие, как исключение данных на основе *post hoc* анализа с целью подтверждения гипотезы, остановка сбора данных сразу после получения желаемых результатов, представление только тех гипотез, которые сработали, и т.д. Из 2000 опрошенных психологов, занимающихся исследованиями, 94% сообщили о том, что манипулировали данными как минимум 1 раз [18].

Вопрос репликации исследований в области психологических и психосоциальных интервенций критически важен не только с точки зрения подтверждения полученных результатов, но и с точки зрения преодоления ограничений, накладываемых тем фактом, что большинство исследований проводится в богатых промышленно развитых западных странах. Развитие национальных репликационных исследований позволило бы более уверенно распространять полученные результаты на все население Земли [24].

Резюмируя мнение многих авторитетных исследователей, можно заключить, что основная причина, ограничивающая развитие репликационных исследований в области психологических и поведенческих интервенций и препятствующая обобщению данных проведенных исследований — низкая полнота предоставления данных в публикациях и отсутствие протоколов исследований, данных, результатов и материалов исследований в открытом доступе [19, 21, 23, 24, 25, 28].

Что такое CONSORT? В 90-х гг. две независимые группы из Канады и США, состоящие из редакторов научных медицинских журналов, эпидемиологов и методологов исследований в медицине, начали разработку стандартов для оценки качества клинических исследований. Результатом этой разработки стал единый стандарт представления результатов РКИ, получивший сокращенное обозначение CONSORT — от англ. CONSolidated Standards Of Reporting Trials [11]. В настоящее время этот консолидированный стандарт признан ведущими мировыми медицинскими журналами и, при поддержке научного сообщества, используется в их редакционной политике.

CONSORT представляет собой постоянно развивающийся методологический подход, который регулярно обновляется и пересматривается в свете нового исследовательского опыта и эмпирических данных. Первоначальная версия была опубликована в 1996 г., в последующем публиковались пересмотренные версии в 2001 и в 2010 г. [11].

Изначально версия CONSORT 2010 была создана для представления результатов исследований, в которых были сформированы 2 параллельные группы, рандомно включавшие участников — традиционный вид РКИ. Позже были разработаны расширения (модификации) CONSORT для других видов исследований — например, рандомизированных кластерных исследований (randomized cluster), исследований, ставящих целью доказать, что эффективность/безопасность/переносимость препарата (или метода лечения) не ниже, чем активного контроля (noninferiority), исследований

по изучению эффективности стратегий лечения в клинической практике (pragmatic), клинических испытаний с одним испытуемым (N of 1) и оценке технико-экономического обоснования предлагаемого метода (feasibility study), а также разных видов данных и разных видов интервенций [11]. Таким образом, текущая версия CONSORT охватывает различные виды данных, дизайны исследований и типы интервенций, с которыми можно ознакомиться онлайн на официальной странице проекта <http://www.consort-statement.org/extensions>.

CONSORT включает чеклист, состоящий из 25 пунктов, и диаграмму проведения исследования (они переведены на русский язык и находятся на официальной странице проекта <http://www.consort-statement.org/> в разделе Downloads/CONSORT Translations). Документ Explanation & Elaboration предоставляет теоретическое и методологическое обоснование каждого пункта, а также примеры деталей исследований, представленных в соответствии с CONSORT [11]. Более 600 журналов (вкл. British Medical Journal, Lancet, JAMA) и многие редакционные научные сообщества поддерживают стандарты CONSORT [11].

Важно отметить, что CONSORT сосредоточен на исследованиях исключительно *post factum* и не предполагает указания на то, какие именно проводить исследования, как их разрабатывать и анализировать. Методологический фокус CONSORT — на описании того, что было сделано (методы) и что было получено (результаты). Однако его широкое распространение и авторитет научного сообщества, включающего его создателей и тех, кто его поддерживает, влияет на принятие исследовательских решений на этапе планирования и разработки дизайна.

CONSORT-SPI 2018. Исследования в социальных и психологических науках качественно отличаются от биомедицинских исследований. Одно из отличий — в механизмах действия интервенций, т.е. в том, как применяемые интервенции функционируют, приводя к желаемому результату. Сложность социальных и психологических интервенций состоит в том, что они могут включать множество взаимодействующих компонентов (например, программы и стратегии), мишени интервенций и соответствующие результаты могут включать отдельных людей, группы и даже регионы. Для понимания результатов интервенций необходимо учитывать как фактор проводящего интервенцию, так и фактор получающего интервенцию, а также фактор их взаимодействия. Отдельную проблему представляет собой стандартизация интервенций в процессе их реализации. В связи с этим, в представлениях данных РКИ психологических и психосоциальных интервенций важны не только оценки полученных эффектов, но также необходимостью является информация о том, как и почему эти интервенции работают, для кого и при каких условиях.

При изучении 239 исследований интервенций в социальных и психологических науках, груп-

па CONSORT обнаружила, что большинство разделов CONSORT были недостаточно описаны (например, отсутствовало обозначение РКИ в названии, информация о маскировке, процедура формирования последовательности, сокрытие аллокации (распределения по группам), детали того, как интервенция проводилась, и др.), при этом только 11 из 40 журналов, в которых были опубликованы эти результаты, в инструкциях для авторов ссылались на рекомендации по предоставлению результатов [22]. Авторы делают вывод, что проблемы представления результатов интервенционных исследований играют значительную роль в неоптимальном распространении и применении одних вмешательств, переоценке эффективности других вмешательств и неоправданной трате денег на изучение некоторых вмешательств [22].

С целью преодоления существующей разобщенности в предоставлении данных был предложен CONSORT-SPI — стандарт оценки качества интервенций и представления результатов в области социальных наук, психологических и поведенческих вмешательств, впервые разработан в 2018 г. как модификация CONSORT 2010. Разработка проводилась международной группой ученых, в основном, из англоязычных стран [17, 22].

Процесс создания CONSORT SPI включал несколько этапов. Сначала был сделан обзор всех существующих инструкций по предоставлению результатов интервенционных исследований (выявлено 14 инструкций и 5 инструментов по оценке качества), на основании чего выделены 147 стандартов для РКИ психологических и социальных интервенций, из которых были отобраны 77. Затем методом Дельфи (Delphi method) проводилась онлайн экспертная оценка, публиковались комментарии в различных журналах, приглашались эксперты из разных областей социальных наук. Далее проводилась серия очных встреч экспертов, чтобы утвердить окончательное содержание CONSORT SPI 2018 [17, 22].

Итоговое содержание CONSORT SPI также, как и CONSORT, включает чеклист представления результатов и схему проведения исследования.

Ознакомиться с ключевыми положениями CONSORT SPI можно на официальном сайте проекта <http://www.consort-statement.org>. Для этого в разделе Explore Extensions нужно выбрать в меню вариант «Social and Psychological Interventions». В этом разделе представление пунктов чеклиста приведено в двух форматах — объяснение содержания каждого пункта (Explanation) и пример для каждого пункта (Examples). Официального перевода на русский язык для документов CONSORT SPI 2018 на момент публикации статьи нет, поэтому ниже мы приводим ряд существенных пунктов с пояснениями авторов документа [17, 22] в своем переводе.

Содержание представления результатов CONSORT-SPI 2018 включает следующие пункты (оригинальная нумерация пункта приведена в скобках в конце абзаца):

- Название исследования, с конкретизацией, было ли оно рандомизируемым и контролируемым прямо в названии (1a).
- Структурированное резюме исследования: дизайн, методы, результаты и выводы (1b).
- Обоснование исследования: концептуализация проблемы для разрешения, что уже известно о данной проблеме, существующие на данный момент результаты (систематические обзоры) и как исследование поможет расширить знания в данной области (2a).
- Авторы исследования должны обозначить, как интервенция должна работать до проведения исследования и подробно описать ее механизм действия. Необходимо обозначить, как интервенция влияет на психологические или социальные процессы, как эти процессы повлияют на изменения конкретные показатели в конце исследования, роль контекста, фасилитаторов и барьеров к применению данной интервенции и возможные негативные или непреднамеренные последствия (2b).
- Подробное и конкретное описание дизайна (для репликации исследования), соотношение распределения по группам и указание на цель исследования — доказываем ли превосходство, равенство или не меньшая эффективность предлагаемой интервенции (3a).
- Обязательное указание сеттинга (условий), в котором набираются испытуемые и проводятся интервенции (например, госпитальный или амбулаторный этап лечения), а также требования к фасилитаторам интервенции (тем, кто проводит вмешательство) (4a).
- Авторы исследования отбирают детали описания сеттинга, основываясь на механизме действия интервенции (4b).
- Название интервенции, что было представлено участникам (например, раздаточные материалы и домашние задания, процедура и т.д.), кто, как, где, когда и как часто/долго эту интервенцию проводил (5).
- Описание проводимых интервенций (запись сессий), сколько интервенций было получено участниками (например, посещаемость групп), а также непредвидимые факторы, влияющие на интервенции. Запланированных и незапланированных модификаций интервенций (5a).
- Предусмотрено ли авторами размещение протокола, программы исследования и других материалов в открытом доступе, например, на платформе Open Science Framework (<https://osf.io>) (5b).
- Для предотвращения искажения результатов исследования необходимо подробно описать, каким образом фасилитаторы распределялись по группам, вели ли они экспериментальную и контрольную группы, и т.п. (5c).
- Описываются результаты по отдельным доменам с указанием метода оценки, аспектов измерения, метода обработки и временной точки измерения, а также какие результаты были убраны и/или добавлены (6a, 6b).
- Если размер выборки не определен априори, то необходимо описать, каким образом на этапе планирования определялся ее размер (ограничение по времени, финансированию и т.д.) (7a).
- Остановка набора данных по достижению статистически значимых результатов часто ведет к ложно-позитивным результатам, поэтому необходимо описать процедуру остановки набора данных (7b).
- Характеристики рандомизации участников исследования, каким образом поддерживается метод «слепого» распределения участников по группам интервенции, как скрывается вид группы интервенции после процедуры рандомизации (8 — 11).
- Используемые статистические методы, а также каким образом анализировались пропущенные данные (12).
- По каждой группе указывается количество участников, которые были распределены случайным образом, получили запланированную интервенцию и их результаты были включены в анализ по первичному исходу. Также по каждой группе указываются потери и исключения после рандомизации, наряду с причинами (13a, 13b).
- Даты, определяющие периоды набора и последующего наблюдения (14a).
- Почему исследование завершилось или было приостановлено (14b).
- Таблица, указывающая исходные демографические и клинические характеристики по каждой группе (15).
- По каждой группе указывается количество участников, включенных в каждый анализ и проведен ли анализ первоначально определенных групп (16).
- Приводятся полученные значения по каждому первичному и вторичному показателю, результаты по каждой группе, примерная величина эффекта и ее точность (например, доверительный интервал 95%) (17a).
- По бинарным показателям рекомендуется представление как абсолютных, так и относительных величин эффекта (17b).
- Результаты любых других проведенных анализов, в том числе анализы подгруппы и скорректированный анализ. При этом необходимо разделять утвержденные на предварительном этапе от незапланированных видов анализа (18).
- Все виды вреда, негативных последствий или непреднамеренных эффектов в каждой группе (19).

- Ограничения исследования, рассмотрение источников потенциальной предвзятости, неточности (20).
- Экстраполяция (внешняя валидность, применимость) результатов исследования (21).
- Интерпретация в соответствии с результатами, указывая соотношение пользы и вреда, а также и принимая во внимание другие соответствующие доказательства (результаты других исследований) (22).
- Регистрационный номер и наименование реестра, в котором исследование зарегистрировано (если применимо) (23).
- Где можно ознакомиться с полным протоколом исследования, если это возможно (24).
- Источники финансирования и другая поддержка, роль спонсоров и конфликт интересов (25а, 25б).
- Необходимо описать любое участие разработчика интервенции (автора проверяемого метода вмешательства) в планировании и проведении исследования, анализе данных и/или предоставлении результатов (26а).
- Участие любых других заинтересованных сторон в планировании и проведении исследования, анализе данных и/или предоставлении результатов (26б).
- Вознаграждение, которое получали участники исследования, исполнители исследования, организации и другие лица, в т.ч. денежные компенсации, подарки, оплата транспортных расходов, получение академических кредитов (оценок) за участие в исследовании, угрозы/принуждения (например, перенаправление в тюрьму из-за отказа участия в исследовании) и т.п. (26с).

На рис. 1 (pict. 1) представлена схема исследования, анализируемая в рамках предлагаемого CONSORT-SPI 2018 подхода.

На рис. 2 (pict. 2) представлена рекомендуемая форма описания временных рамок исследования в соответствии со стандартными пунктами протокола для интервенционных исследований SPIRIT 2013 — от англ. Standard Protocol Items: Recommendations for Interventional Trials, на которых частично базируется CONSORT-SPI 2018, с той разницей, что SPIRIT 2013 — это рекомендации до проведения исследования, а CONSORT-SPI 2018 — консолидированный стандарт оценки качества уже проведенного исследования. По данным разработчиков стандарта SPIRIT 2013, около половины протоколов клинических исследований не содержат ключевой информации, когда они впервые представляются на утверждение в независимые этические комитеты. Такие дефициты приводят к сложностям понимания характера исследования рецензентами, задержкам его утверждения, нарушению прозрачности, неправильному проведению исследования и, в худшем случае, недостоверным результатам [9, 10]. Для решения этих проблем в рамках инициативы SPIRIT были

разработаны рекомендации по содержанию исследовательских протоколов, которые были опубликованы в таких всемирно признанных научных журналах, как *Annals of Internal Medicine*, *British Medical Journal (BMJ)* и *Lancet*. Использование этих рекомендаций помогает упростить процесс разработки протокола, обеспечивая его научное качество, и позволяя достигать целей исследования с высокой точностью и эффективностью. В рамках CONSORT-SPI 2018 используется, в т.ч. методология SPIRIT 2013.

Также хотелось упомянуть, что помимо стандартов представления результатов РКИ, существуют другие рекомендованные формы отчетов. Например, стандарт PRISMA широко используется в психологии для систематических обзоров и метаанализов (<http://www.prisma-statement.org/>). Более подробный список стандартов представления результатов для разных видов исследований можно найти здесь <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>.

Перспективы применения CONSORT-SPI 2018 в России. Общая информация о стандарте CONSORT на русском языке была опубликована сравнительно недавно [2], русскоязычных публикаций о CONSORT-SPI 2018 в процессе подготовки данной статьи мы не обнаружили. В еще одной статье на русском языке, опубликованной недавно, приведен полезный обзор различных рекомендаций, следование которым позволяет повысить качество публикации и сделать работу более понятной для рецензентов и читателей [8].

К сожалению, мы вынуждены констатировать, что качество российских исследований психологических и психосоциальных интервенций фактически не анализируется научным сообществом, а требования в русскоязычных журналах к публикациям, представляющим результаты исследования таких интервенций, являются достаточно низкими.

В дискуссии, затрагивающей будущее российской психологии, прозвучало, на наш взгляд, более чем здравое мнение о том, что сохранение российской психологии как научной отрасли возможно только при условии поддержки открытой науки, развитии репликационных исследований, повышении статистической грамотности исследователей и внедрении стандартов публикации исходных данных. А игнорирование перечисленных выше тенденций развития мировой науки в перспективе грозит российской психологии изоляцией, обусловленной чисто научными, а не политическими причинами [5].

Несмотря на то, что строгость требований к публикациям в биомедицинских изданиях выше, качество российских исследовательских публикаций в психиатрии и наркологии также остается относительно невысоким. Наиболее уязвимыми являются аспекты представления данных, имеющих принципиальное значение для достоверности полученных результатов в соответствии с парадигмой доказательной медицины (evidence-based medicine): описание методики, статистический

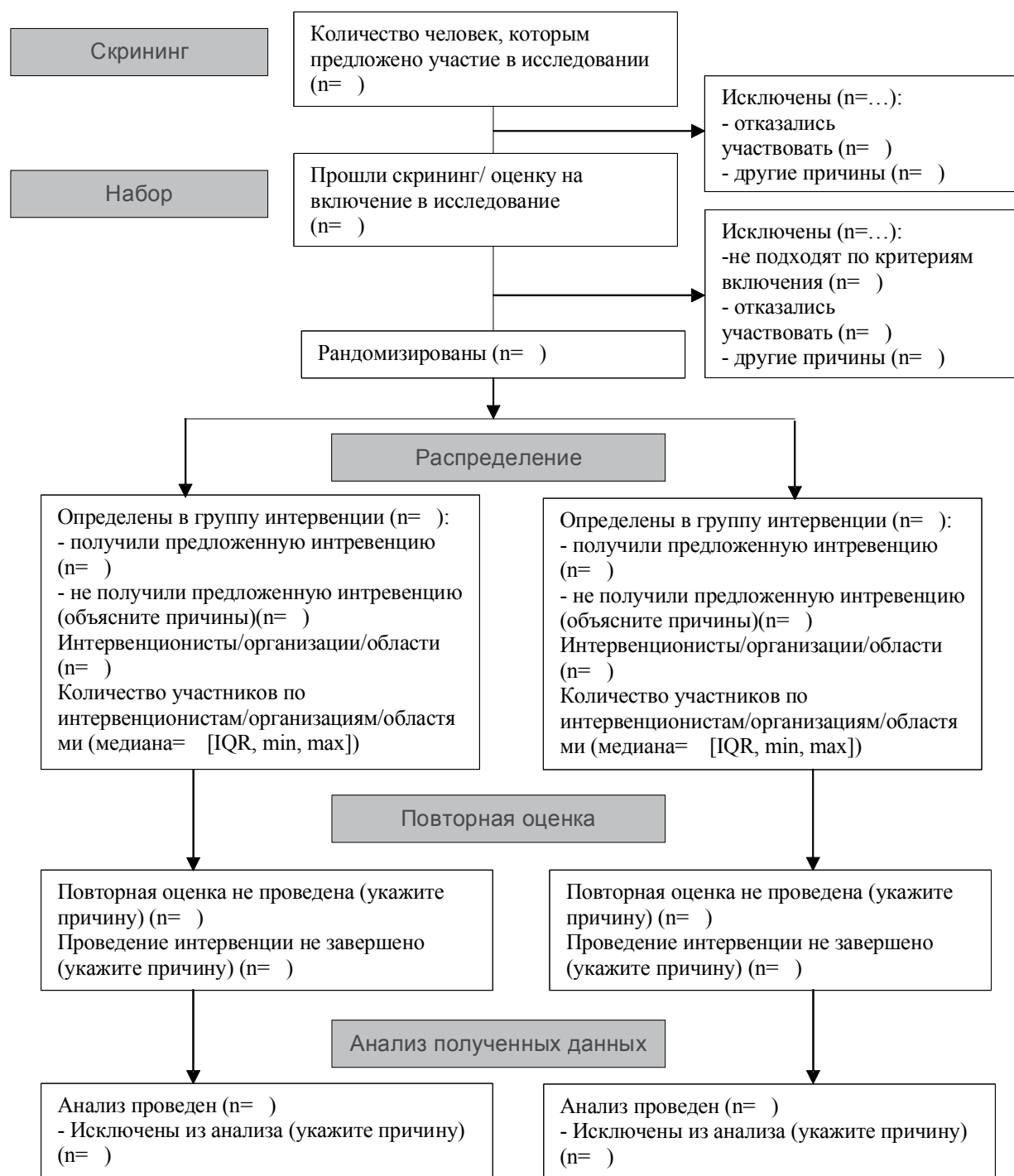


Рис. 1 Схема исследования, анализируемая в рамках предлагаемого CONSORT-SPI 2018 подхода

анализ, учет систематических ошибок, побочных эффектов, распределения больных по группам [1]. В психиатрии признается исключительная важность развития и внедрения в практику эффективных психологических и психосоциальных интервенций для людей, страдающих психи-

ческими расстройствами [6], но отсутствие качественных отечественных исследований замедляет этот процесс. Для неврологических заболеваний также признается значительная важность психологических и психосоциальных интервенций на всех этапах восстановительного лечения [7].

	ПЕРИОД ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКОГО ПРОЕКТА							
	Набор	Распределение	После распределения					Окончание
Временные отрезки	-t ₁	0	t ₁	t ₂	t ₃	t ₄	и т.д.	t _x
НАБОР:								
Скрининг на включение	X							
Информированное согласие	X							
[Другие процедуры]	X							
Распределение		X						
ИНТЕРВЕНЦИИ:								
[Интервенция А]								
[Интервенция Б]			X		X			
[Другие группы]								
ОЦЕНКА:								
Базовые переменные	X	X						
Первичные переменные оценки				X		X	и т.д.	
Другие переменные			X	X	X	X	и т.д.	

Рис.2 Форма описания временных рамок исследования

Для такой области отечественной медицины, как наркология, где также велика доля использования психологических и психосоциальных интервенций, в отличие от большинства других отраслей медицины, методология доказательной медицины до сих пор не может стать доминирующей парадигмой проведения исследований и основой для клинической практики [4]. При этом важность проведения психологических и психосоциальных интервенций для лечения и профилактики наркологических заболеваний является неоспоримой [3].

Отсутствие объективных научных данных относительно эффективности тех или иных психологических и психосоциальных интервенций, в том числе применяемых в медико-социальной реабилитации пациентов с психическими и поведенческими расстройствами, обуславливает це-

лый ряд проблем, решение которых может быть достигнуто посредством последовательного принятия российским научным сообществом принципов и методов доказательной медицины в качестве методологической основы как для научных исследований, так и для качественной клинической практики.

Применение стандарта CONSORT-SPI 2018 позволит не только повысить качество проводимых в России исследований психологических и психосоциальных интервенций, сделать их результаты доступными мировому сообществу, но и в рамках репликационного направления включать российские исследования в базу фактических научных данных, позволяя проводить их сравнение с исследованиями в других странах для обеспечения реализации наиболее эффективных вмешательств в реальных условиях.

Литература / References

1. Голенков А.В., Кузнецоваморев Е.А., Менделевич В.Д., Немцов А.В., Разводовский Ю.Е., Симонов А.Н., Шелыгин К.В. Качество исследовательских публикаций в психиатрии. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2017; 117(11):108-113 [Golenkov AV, Kuznecovamoreva EA, Mendeleevich VD, Nemcov AV, Razvodovskij YuE, Simonov AN, Shelygin KV. The quality of research publications in psychiatry. Zhurnal nevrologii i psikiatrii im. S.S. Korsakova. 2017; 117(11):108-113 (In Russ)].
2. Кисарь Л.В., Зиганшин А.У., Зиганшина Л.Е. Оценка качества представления результатов клинических испытаний в соответствии со стандартами CONSORT. Казанский медицинский журнал. 2019; 100(3):469-475. [Kisar' LV, Ziganshin AU, Ziganshina LE. Assessment of presentation quality of the results of clinical trials in accordance with the standards of CONSORT. Kazanskij medicinskij zhurnal. 2019; 100(3):469-475 (In Russ).] doi: 10.17816/KMJ2019-469.

3. Корчагина Г.А., Фадеева Е.В., Колпаков Я.В. К вопросу разработки протоколов медико-психологической коррекции групп риска по развитию наркологических заболеваний. *Вопросы наркологии*. 2015; 4:41-46. [Korchagina GA, Fadeeva EV, Kolpakov YaV. The development of protocols for medical and psychological treatment of risk groups for addiction disorders. *Voprosy narkologii*. 2015; 4:41-46. (In Russ)]
4. Крупицкий Е.М. Парадигма доказательной медицины: принципы проведения клинических исследований и проблемы наркологии. *Вопросы Наркологии*. 2018; 2(162):45-67 [Krupitskiy EM. Evidence-based medicine: principles of research methodology and problems of addiction psychiatry. *Voprosy Narkologii*. 2018; 2(162):45-67 (In Russ)].
5. Морозова С.В. Угрозы изоляции российской психологии в будущем. *Психологический журнал*. 2018; 39(3):129-133 [Morozova SV. Threats of isolation of russian psychology in the future. *Psihologicheskij zhurnal*. 2018; 39(3):129-133 (In Russ)].
6. Незнанов Н.Г., Коцюбинский А.П., Коцюбинский Д.А. Кризис естественнонаучного и гуманитарного подходов в психиатрии. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019; 1:8-15 [Neznanov NG, Kocyubinskij AP, Kocyubinskij DA. Crisis of natural-scientific and human approaches in psychiatry. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019; 1:8-15 (In Russ)].
7. Николаев Е.Л., Караваева Т.А., Васильева Н.В., Васильева А.В., Чехлатый Е.И. Медико-психологическое сопровождение больных рассеянным склерозом: организационные этапы и задачи. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019; 2:95-101. [Nikolaev EL, Karavaeva TA, Vasil'eva NV, Vasil'eva AV, Chekhlatyj EI. Medico-psychological supporting program of the multiple sclerosis patients: organization stages and tasks. *Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019; 2:95-101. (In Russ)].
8. Серёда А.П., Андрианова М.А. Рекомендации по оформлению дизайна исследования. *Травматология и ортопедия России*. 2019; 25(3):165-184. [Sereda AP, Andrianova MA. Study design guidelines. *Travmatologiya i ortopediya Rossii*. 2019; 25(3):165-184. (In Russ)]. doi: 10.21823/2311-2905-2019-25-3-165-184.
9. Chan A-W, Tetzlaff JM, Altman DG, Laupacis A, Gøtzsche PC, Krleža-Jerić K, Hróbjartsson A, Mann H, Dickersin K, Berlin J, Doré C, Parulekar W, Summerskill W, Groves T, Schulz K, Sox H, Rockhold FW, Rennie D, Moher D. SPIRIT 2013 Statement: Defining standard protocol items for clinical trials. *Ann Intern Med*. 2013; 158:200-207.
10. Chan A-W, Tetzlaff JM, Gøtzsche PC, Altman DG, Mann H, Berlin J, Dickersin K, Hróbjartsson A, Schulz KF, Parulekar WR, Krleža-Jerić K, Laupacis A, Moher D. SPIRIT 2013 Explanation and Elaboration: Guidance for protocols of clinical trials. *BMJ*. 2013; 346:e7586.
11. CONSORT 2010: <http://www.consort-statement.org/>
12. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008; 337:a1655.
13. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008; 337:a1655.
14. EQUATOR (Enhancing the QUALity and Transparency Of health Research) Network <https://www.equator-network.org/reporting-guidelines/>.
15. Fanelli D. Negative results are disappearing from most disciplines and countries. *Scientometrics*. 2012; 90:891-904. doi: 10.1007/s11192-011-0494-7.
16. Grant S, Mayo-Wilson E, Hopewell S, Macdonald G, Moher D, Montgomery P. Developing a reporting guideline for social and psychological intervention trials. *J Exp Criminol*. 2013; 9(3):355-67.
17. Grant S, Mayo-Wilson E, Montgomery P, Macdonald G, Michie S, Hopewell S, Moher D. CONSORT-SPI 2018 Explanation and Elaboration: guidance for reporting social and psychological intervention trials. *Trials*. 2018; 19:406. doi: 10.1186/s13063-018-2735-z.
18. John LK, Loewenstein G, Prelec D. Measuring the prevalence of questionable research practices with incentives for truth telling. *Psychological science*. 2012; 23(5):524-532.
19. McNutt M. Reproducibility. *Science*. 2014;343(6168):229.
20. Michie S, Fixsen D, Grimshaw J, Eccles M. Specifying and reporting complex behaviour change interventions: the need for a scientific method. *Implement Sci*. 2009; 4:40.
21. Michie S, Wood CE, Johnston M, Abraham C, Francis JJ, Hardeman W. Behaviour change techniques: the development and evaluation of a taxonomic method for reporting and describing behaviour change interventions (a suite of five studies involving consensus methods, randomised controlled trials and analysis of qualitative data). *Health Technol Assess*. 2015; 19(99):1-187.
22. Montgomery P, Grant S, Mayo-Wilson E, Macdonald G, Michie S, Hopewell S, Moher D. Reporting randomised trials of social and psychological interventions: the CONSORT SPI 2018 Extension. *Trials*. 2018; 19:407. doi: 10.1186/s13063-018-2733-1.
23. Nosek BA, Alter G, Banks GC, Borsboom D, Bowman SD, Breckler SJ, Buck S, Chambers CD, Chin G, Christensen G, Contestabile M, Dafoe A, Eich E, Freese J, Glennerster R, Goroff D, Green DP, Hesse B, Humphreys M, Ishiyama J, Karlan D, Kraut A, Lupia A, Mabry P, Madon T, Malhotra N, Mayo-Wilson E, McNutt M, Miguel S, Levy Paluck E, Simonsohn U, Soderberg C, Spellman BA, Turitto J, VandenBos G, Vazire S, Wagenmakers EJ, Wilson R, Yarkoni T. Promoting an open research culture. *Science*. 2015; 348:1422-1425.

24. Open Science Collaboration. *Estimating the reproducibility of psychological science*. *Science*. 2015; 349(6251):aac4716.
25. Open Science Collaboration. *An open, large-scale, collaborative effort to estimate the reproducibility of psychological science*. *Perspect Psychol Sci*. 2012; 7(6):657–60.
26. Open Science Collaboration. *Estimating the reproducibility of psychological science*. *Science*. 2015; 349(6251):aac4716.
27. PRISMA standarts <http://www.prisma-statement.org/>
28. Tajika A, Ogawa Y, Takeshima N, Hayasaka Y, Furukawa TA. *Replication and contradiction of highly cited research papers in psychiatry: 10-year follow-up*. *Br J Psychiatry*. 2015; 207(4):357-362. doi: 10.1192/bjp.bp.113.143701.

Сведения об авторах

Трусова Анна Владимировна — к.пс.н., доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии Санкт-Петербургского государственного университета, старший научный сотрудник ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ. E-mail: anna.v.trusova@gmail.com

Климанова Светлана Георгиевна — научный сотрудник отделения лечения больных алкоголизмом ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ; аспирант факультета психологии Санкт-Петербургского государственного университета. E-mail: svetlanagk@mail.ru

Выявление и характеристики посттравматического стрессового расстройства у пациентов с рассеянным склерозом

Андреева М.Т.¹, Караваева Т.А.^{2,3}

¹СПбГБУЗГКБ№31 Санкт-Петербургский городской центр рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В.М. Бехтерева» Минздрава России

³ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет»

Резюме. В четвертом издании диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам (DSM-IV) наличие заболевания признается потенциальным стрессором, представляющим угрозу жизни, способным вызвать посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). Настоящее исследование представляет собой одну из первых работ, посвящённых изучению ПТСР у пациентов с диагнозом «рассеянный склероз» (РС). Всего было скринировано 724 пациента сплошной выборки, проходящих амбулаторное лечение в «Городском центре рассеянного склероза» в Санкт-Петербурге.

По результатам скринингового опроса и экспертного клинического интервью для верификации диагноза ПТСР клиничко-психопатологические признаки, достаточные для постановки диагноза ПТСР, выявлены у 61 обследуемого, что составило 8,4% от общего количества скринированных пациентов. Наличие ПТСР подтверждается высокими показателями субшкал «избегание», «вторжение», «физиологическая возбудимость» по шкале ШОВТС, а также более высокими показателями уровня диссоциации по сравнению с контрольной группой. Было выявлено отсутствие связи между ПТСР и длительностью РС, степенью инвалидизации пациентов, а также социо — демографическими данными. Таким образом, развитие ПТСР в большей степени связано с преморбидными личностными характеристиками, чем с особенностями течения заболевания. Эти выводы свидетельствуют о том, что при РС могут возникать реакции типа ПТСР. Необходимо проводить дальнейшие исследования психологических особенностей данной группы пациентов для выявления мишеней психотерапевтического воздействия.

Ключевые слова. Посттравматическое стрессовое расстройство, рассеянный склероз, диссоциация, расстройство адаптации.

Identification and characteristics of post-traumatic stress disorder in patients with multiple sclerosis

Andreeva M.T.¹, Karavaeva T.A.^{2,3}

¹SBIH City Clinical Hospital No. 31, City Center of MS and Autoimmune Diseases

²Federal State Budgetary Institution «V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of the Russian Federation Ministry of Health

³Federal State Budgetary Institution of Higher Education «Saint-Petersburg State University»

Summary. The fourth edition of the Diagnostic and Statistical Manual on Mental Disorders (DSM-IV) recognizes the existence of a disease as a potential life-threatening stressor capable of causing post-traumatic stress disorder (PTSD). This research is one of the first works dedicated to the study of PTSD in patients diagnosed with «multiple sclerosis» (RS). A total of 724 complete sample patients were screened for outpatient treatment at the «City MS Center» in Saint Petersburg. According to the results of the screening survey and the expert clinical interview for the verification of the diagnosis of PTSD, the clinic — psychopathological signs sufficient for the diagnosis of PTSD have been identified in 61 patients, which is 8.4% of the total number of screened patients.

The presence of PTSD is confirmed by high indices of sub-scales «avoidance», «intrusion», «physiological excitability» on the WOVTS scale, as well as higher indicators of dissociation level compared to control group. The lack of correlation between PTSD and the duration of RS, the degree of disability of patients, as well as socio-demographic data was found. Thus, the development of PTSD is more related to the premorbid personality characteristics than to the characteristics of the disease. These findings suggest that RS may have PTSD-type reactions. Further studies of the psychological characteristics of this group of patients are needed to identify the targets for psychotherapy.

Keywords. Post-traumatic stress disorder, multiple sclerosis, dissociation, adaptive disorder.

Рассеянный склероз (РС) является хроническим прогрессирующим заболеванием ЦНС и сочетает в себе как негативное физическое

влияние на организм человека, так и мощное психологическое стрессовое воздействие, определяемое самим фактом постановки диагноза, длитель-

ным тяжелым течением, страхом неопределенности дальнейшего развития и прогрессированием болезни. Современные подходы к оказанию комплексной персонализированной помощи предполагают учет биопсихосоциальных аспектов заболеваний, что в отношении больных с РС имеет непосредственную актуальность.

РС, являясь хроническим заболеванием, существенно меняет привычный для человека образ жизни. Необходимость постоянной медикаментозной терапии (в большинстве случаев это подкожные или внутримышечные регулярные инъекции препарата, которые пациент обучается делать себе самостоятельно) требует огромной дисциплины и самоконтроля. Обострение симптоматики, как правило, развивается остро или подостро и в ряде случаев может напоминать по клиническим проявлениям ОНМК: зачастую на фоне полной клинической ремиссии происходит нарушение функций организма (таких как ходьба, координация, речь, зрение, функции тазовых органов). Эти симптомы воспринимаются пациентами как жизнеугрожающие, а иногда могут и являться таковыми (при формировании очагов в стволовых отделах мозга). По окончании периода обострения не все функции организма восстанавливаются полностью, что вынуждает пациентов постоянно адаптироваться к новому и ранее непривычному состоянию. Невозможность предсказать развитие обострения, а также его характер и возможные последствия, могут приводить к развитию тревожных и депрессивных расстройств, а в ряде случаев и к формированию посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), сопровождающегося переживанием интенсивного чувства страха, беспомощности, навязчивыми мыслями, повышением возбудимости, избегающим поведением. В литературе широко представлены исследования, описывающие формирование различных психопатологических коморбидных состояний у пациентов с РС [1, 10, 11, 13, 15, 16, 17, 18, 20, 21, 23].

В качестве выраженной реакции на заболевание возможно формирование посттравматического стрессового расстройства (ПТСР), трудности выявления и корректности диагностики которого определяют актуальность исследования и его значение для практической медицины. Согласно DSM — IV (Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders — руководство по диагностике и статистике психических расстройств), хронические и угрожающие жизни заболевания являются значимыми стрессорами для психики и потенциально могут быть триггерами для развития ПТСР. В настоящее время в русскоязычной литературе нет данных, касающихся исследований ПТСР у пациентов с РС. Тогда как в зарубежных публикациях имеются данные о том, что от 5 до 16 % пациентов с РС имеют данную психопатологию [12, 14]. Наличие ПТСР негативно влияет на течение заболевания, социальную адаптацию, качество жизни, а также существенно снижает приверженность проводимому лечению. Имеют-

ся также исследования, свидетельствующие, что ПТСР у больных с РС существенно повышает риск развития когнитивных нарушений [22, 24].

Одно из первых исследований было проведено доктором Чалфант в 2004 г., который выявил ПТСР у 16% больных с РС в исследуемой выборке [12]. Результаты показали, что рассеянный склероз является серьезным стрессором для организма и у большого числа больных может вызвать симптомы ПТСР. На сегодняшний день остается много вопросов, касающихся особенностей протекания ПТСР у пациентов с РС, среди которых важное место отводится факторам, способствующим развитию этого заболевания, а также характеру его течения, клиническим и психологическим проявлений.

Формирование ПТСР при РС имеет ряд особенностей. Угрожающие жизни заболевания являясь перманентными стрессорами [6], и их воздействие опосредовано процессом когнитивной переработки информации, интрузивные переживания обращены в будущее и связаны с угрозой качеству жизни [12]. Чаще всего пациенты боятся быть прикованы к инвалидному креслу и невозможности заботиться о себе и о членах своей семьи. Специфика протекания ПТСР при РС заключается в локализации угрозы внутри собственного организма, а не во внешних обстоятельствах, как при «классических» травмах, что существенно влияет на переживания пациентов и обуславливает своеобразие протекания данного расстройства. В научной литературе не представлены результаты сравнительного изучения групп пациентов с различными типами течения РС и локализацией процесса, дающие возможность выделить характерные индикаторы для оценки нарушения психологического состояния, а также нет достаточных данных, позволяющих комплексно оценить влияние имеющихся психологических ресурсов на риск развития ПТСР и его течение. Определение потенциально опасных психотравмирующих влияний, индивидуальных предикторов риска формирования и механизмов развития психопатологических нарушений, механизмов развития, определение роли индивидуально-психологических и ресурсных особенностей личности необходимо для создания мишенеориентированных стратегий психотерапевтической помощи для повышения эффективности лечения и улучшения качества жизни пациентов с РС [3, 4].

Цель исследования: изучить распространённость ПТСР у пациентов с РС, установить взаимосвязь развития ПТСР с длительностью, тяжестью РС, социо-демографическими характеристиками, описать особенности психологических проявлений ПТСР для этой группы пациентов в сравнении с контрольной выборкой.

Материалы и методы. Всего было скринировано 724 пациента сплошной выборки, проходящих амбулаторное лечение в «Городском центре рассеянного склероза» в Санкт-Петербурге. Пациентам с признаками ПТСР, выявленных по результатам скринингового теста (опросник на скрининг

ПТСР — Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002), проводилось обследование с помощью клинико-психологических и экспериментально-психологических методов. Все пациенты, имеющие симптомы ПТСР, были направлены на консультацию врача — психиатра. Диагноз ПТСР, был верифицирован у 61 пациента на основании критериев МКБ -10, что составило 8,4% от общей выборки, все они были включены в исследование. Пациенты, не имеющие признаков ПТСР, сопоставимые с основной группой по полу, возрасту, степени инвалидизации, длительности течения заболевания были отобраны в группу сравнения (66 пациентов). Всего в исследовании приняли участие 127 пациентов с РС в возрасте от 19 до 49 лет (средний возраст — $31,19 \pm 7,17$), из них 89 (70,1%) женщин и 38 (29,9%) мужчин.

Средний балл по шкале EDSS составил $3,20 \pm 1,13$, что соответствует умеренному неврологическому дефициту. Большая часть пациентов страдали ремиттирующим РС — 92,9%, 54,9% получали терапию препаратами ПИТРС 1 линии (глатирамера ацетат, интерфероны, терифлуномид), тогда как 40,1 % получали терапию ПИТРС 2 линии (натализумаб и окрелизумаб). Большая часть пациентов сохранили трудоспособность: 66,1 % пациентов имели трудовую занятость, тогда как 33,9% не работали и 29,9% из них имели группу инвалидности. В обеих исследуемых группах достоверных различий по этим характеристикам не было. Критериями включения являлись: возраст пациентов от 18 до 65 лет, наличие установленного диагноза РС в соответствии с критериями Мак Дональда. Критерии не включения в исследование: возраст меньше 18 лет, текущая терапия глюкокортикостероидами (ГКС) или терапия ГКС в течение месяца до проведения исследования, наличие психических заболеваний в анамнезе, снижение когнитивных функций, недоступность больных для психологического обследования.

Обследованные пациенты дали добровольное согласие на участие в исследовании. Исследование проводилось в 2017 — 2019 г.г.

Из истории болезни каждого пациента была получена информация о типе течения заболевания, терапии ПИТРС, оценке по шкале EDSS. Всем пациентам установлен диагноз РС в соответствии с критериями McDonald. При проведении интервью была получена информация о социально — демографических характеристиках пациентов: возраст, образование, семейное положение, работа.

Методы исследования. 1) Клинический метод включал в себя оценку клинической картины, типа течения РС, терапию ПИТРС, оценку по шкале EDSS, клинико-психопатологическую оценку психического состояния;

2) экспериментально-психологический метод включал оценку по следующим методикам.

1. Авторское структурированное интервью, включающим вопросы, направленные на изучение социально-демографических и психосоциальных характеристик больных.

2. Опросник на скрининг ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002). Краткий опросник, состоящий из 10 вопросов и позволяющий провести скрининг ПТСР.

3. Шкала диссоциативного переживания (Bernstein E.M., Putnam, F.W., 1986) предназначена для количественной оценки диссоциативных переживаний, что позволяет оценить степень выраженности перитравматической диссоциации в структуре ПТСР.

4. Шкала субъективной оценки тяжести воздействия травматического события, ШОВТС (Тарабрина Н.В., 2001) направлена на выявление симптомов посттравматического стрессового расстройства и оценку степени их выраженности.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью программ Excel, Statistica 10.0, SAS JMP 11.

Сравнения двух групп по количественным шкалам проводились на основе непараметрического критерия Манна-Уитни. Для описания количественных показателей использовались среднее значение и стандартное отклонение в формате « $M \pm S$ ». На всех графиках для количественных переменных среднее арифметическое обозначено точкой, медиана обозначена горизонтальным отрезком, внутриквартильный размах обозначен прямоугольником, минимальные и максимальные значения обозначены вертикальными отрезками.

Результаты исследования

Частота встречаемости ПТСР у пациентов с РС составила 8,4% (61 человек) из всей выборки. Отсутствовали значимые корреляции между длительностью, тяжестью течения РС, степенью инвалидизации, а также социо-демографическими данными (пол, возраст) и развитием ПТСР.

Для выявления симптомов, оценки степени их выраженности и изучения симптоматической структуры ПТСР была использована клиническая тестовая методика «Шкала субъективной оценки тяжести воздействия травматического события», ШОВТС (Тарабрина Н.В., 2001). Используемая методика позволяет оценить особенности трех основных аспектов клинических проявлений ПТСР. Субшкала «Вторжение» характеризует интрузивные переживания и показывает, насколько сильны навязчивые дисстрессорирующие воспоминания, наличие «флэшбеков» (чувственного повторного переживания травматических событий) как наяву, так и в кошмарных сновидениях, а также остроту ассоциативно зависимых переживаний, отражающих интенсивность психологического дистресса.

С помощью субшкалы «Избегания» оценивается упорное уклонение от стимулов, связанных с травматическими переживаниями, которое нередко сочетается с эмоциональной уплощенностью, чувством безразличия к другим людям, неуверенностью в будущем. Субшкала «Физиологическая возбудимость» отражает повышение эмоционального напряжения, избыточную реакцию на внешние раздражители (сенсорную чувствитель-

Таблица 1. Сравнение значений субшкал теста ШОВТС в основной и контрольной группах (средние $\pm$ среднеквадратичные отклонения)
Table 1. Comparison of the IOES-R sub-scale values of the core and control groups (mean standard deviation)

Показатель	Группа		U-критерий Манна — Уитни
	Контрольная (N=66)	Основная (N=61)	
Вторжение, баллы	7,47 $\pm$ 6,21	16,92 $\pm$ 7,72	p < 0,0001
Вторжение, %	0,21 $\pm$ 0,18	0,48 $\pm$ 0,22	p < 0,0001
Избегание, баллы	11,45 $\pm$ 7,20	18,89 $\pm$ 7,51	p < 0,0001
Избегание, %	0,29 $\pm$ 0,18	0,47 $\pm$ 0,19	p < 0,0001
Возбудимость, баллы	6,73 $\pm$ 5,44	17,36 $\pm$ 7,35	p < 0,0001
Возбудимость, %	0,19 $\pm$ 0,16	0,50 $\pm$ 0,21	p < 0,0001

Примечание: достоверными считаются различия при p < 0,05
 Note: differences at p < 0.05 are considered valid

Таблица 2. Сравнение значений уровня диссоциации группы контроля и основной группы (средние $\pm$ среднеквадратичные отклонения)
Table 2. Comparison of the dissociation level of the core and control groups (mean standard deviations)

Показатель	Группа		U-критерий Манна — Уитни
	Контрольная (N=66)	Основная (N=61)	
ДС, %	0,05 $\pm$ 0,06	0,17 $\pm$ 0,16	p < 0,0001

Таблица 3. Распределение переменной «Уровень диссоциации» в зависимости от распределения переменной «Группа» (число человек и проценты)
Table 3. The distribution of the variable «Dissociation level» depends on the distribution of the variable «Group» (number of people and percentages)

ДС, уровень	Группа	
	Контрольная (N=66)	Основная (N=61)
Низкий	64 (97,0%)	41 (67,2%)**
Пониженный	2 (3,0%)	16 (26,2%)
Умеренный	(0,0%)	2 (3,3%)
Повышенный	(0,0%)	2 (3,3%)

Примечание: ** достоверно значимое отличие по критерию Манна-Уитни (p < 0,0002)
 Note: ** reliably significant difference according to the Mann-Whitney criterion (p < 0,0002)

ность), гневливость, нарушение концентрации внимания, раздражительность, психофизиологическое возбуждение, обусловленное воспоминаниями или обстоятельствами, символизирующими травматическое событие, нарушение сна. В таблице 1 представлены результаты статистического анализа сравнения этих шкал в основной и контрольных группах.

Статистически значимые различия между группами наблюдаются по всем трем субшкалам («вторжение», «избегание», «физиологическая возбудимость»), при этом значения этих показателей в основной группе существенно выше, чем в контрольной.

Для оценки уровня диссоциации у пациентов с РС использовалась шкала диссоциативного переживания (Bernstein E.M., Putnam, F.W., 1986).

В таблицах 2 и 3 представлены результаты статистического анализа сравнения показателей уровня диссоциации в двух группах, и распределение значений, соответствующих низкому, пониженному, умеренному и повышенному уровням.

На основании таблиц 2 и 3 можно сделать вывод о том, что по данному показателю наблюдаются статистически значимые различия между группами, в частности, низкий уровень диссоциации значительно чаще встречается в контрольной группе (p < 0,001). Это свидетельствует о том,

что повышенный уровень диссоциации может являться одним из патогенных механизмов формирования и развития ПТСР у пациентов с РС.

Обсуждение

Частота встречаемости ПТСР у пациентов с РС составила 8,4% (61 человек) из всей выборки, что в два раза ниже результатов, представленных в литературе [12]. Это может быть связано с различиями в методиках, используемых для скрининга и верификации диагноза ПТСР, а также с небольшой выборкой пациентов, принимающих участие в исследовании. При сравнении двух групп пациентов с РС (имеющих и не имеющих симптомы ПТСР) статистически значимые различия между группами наблюдаются по всем трем субшкалам («вторжение», «избегание», «физиологическая возбудимость»). Это свидетельствует о том, что пациенты с РС, входящие в основную группу, склонны вновь и вновь возвращаться мысленно к неблагоприятному сценарию, связанному с ухудшением состояния и возможным наступлении инвалидности, при любом напоминании об их болезни. Пациенты испытывают страх и беспокойство при рутинном осмотре у лечащего врача, выполнении плановой процедуры МРТ, а также госпитализации в связи с купированием обострения и проведения дополнительных лечебных или диагностических процедур — во всех этих ситуациях актуализируется имеющееся беспокойство относительно прогрессирования заболевания. При этом характерна сосредоточенность мыслей на своём самочувствии, трудность и даже невозможность отвлечься и переключить свое внимание на другие внешние события или внутренние переживания.

Отдельные картины произошедших событий могут внезапно возникать в сознании пациентов как бы против их воли, сопровождаясь при этом непереносимо тяжелыми переживаниями, связанными с ситуацией болезни. Характерно, что навязчивые мысли обращены в будущее и связаны зачастую с возможностью развития неблагоприятного исхода заболевания. В частности, пациенты были обеспокоены возможной утратой функции ходьбы, и тем, что в последующем они будут прикованы к инвалидному креслу. Высокая степень обеспокоенности касалась и неспособности в будущем заботиться о своей семье, а также утратой трудоспособности, связанной как с возможными физическими ограничениями, так и снижением когнитивных функций и утратой профессиональных навыков и компетенций. Ввиду того, что заболевание чаще развивается в молодом возрасте, пациентов также беспокоят возможные ограничения в выборе профессии, создании семьи и партнерских отношений, а для девушек важным вопросом становится возможное наступление беременности и материнства. При этом факт наличия заболевания может существенно ограничить пациента в выборе жизненного сценария и принятия решения. Мышление пациентов сужается, что обусловлено парализующим воздействием страха,

тревоги и дисфункционального беспокойства относительно своего здоровья. При этом многие исследователи отмечают, что качество жизни пациентов существенно снижается на самых ранних стадиях развития заболевания, даже до развития стойких инвалидизирующих нарушений [2]. В связи с травматичностью переживаний формируется стремление к избеганию того, что напоминает о случившемся, пациенты могут изолироваться, перестать разговаривать на тему своего заболевания, блокировать мысли о психотравмирующих переживаниях, вытеснять болезненные события, связанные с процедурами диагностики или лечения, и переживания из памяти, что приводит к фиксации и блокировке негативных эмоциональных переживаний.

В качестве механизмов психологической защиты большую роль играют вытеснение и отрицание, у пациентов может возникать ощущение того, что всего случившегося с ним как будто не было на самом деле или все, что тогда происходило, было нереальным. Физиологическим ответом на перманентное психоэмоциональное напряжение и травмирующие негативные эмоции являются неприятные физические ощущения (потливость, нарушение дыхания, тошнота, учащение пульса и т.п.) в ситуациях чем-то напоминающих о случившихся событиях. Кроме того, может наблюдаться кратковременная флюктуация симптомов заболевания, таких как преходящие расстройства чувствительности, двигательных функций, координации, тазовые нарушения. Возникновение этих симптомов может усилить тревогу, и пациент оказывается в ситуации «замкнутого круга», из которого сложно выйти без помощи специалистов. Развивается раздражительность, внутренняя напряженность, затруднения при необходимости сосредоточить внимание на чем-либо, настороженность, ожидание негативных событий в будущем, связанных с прогрессированием заболевания, возможной инвалидизацией, социальной дезадаптацией. Даже при стабилизации основного патологического процесса и длительной ремиссии у многих сохраняется склонность действовать и вести себя таким образом, как при обострении симптоматики. Особенно это характерно для пациентов, которые в прошлом перенесли тяжёлые обострения с выраженным нарастанием неврологического дефицита, при возникновении парезов и параличей конечностей, приводящие к неспособности самостоятельного передвижения и самообслуживания. Страх повторной утраты автономии вызывал существенное повышение уровня тревоги и беспокойства. Пациенты старались определить «предикторы» обострения (например, нарастание общей слабости, утомляемости, учащение головных болей, снижение настроения, вялость, тревожность и др.) для того, чтобы избежать повторения симптомов в будущем. В связи с этим пациенты относились более бдительно к своему состоянию и были склонны к более частому посещению лечащего врача. Такая повышенная настороженность могла в ряде случаев оказаться

психотравмирующей для пациента и способствовать ухудшению общего состояния даже в отсутствии клинических признаков обострения. Кроме того, в ряде случаев это приводит к снижению приверженности проводимой терапии. Пациенты перестают верить в эффективность терапии ПИТРС, так как обострения могут случаться на фоне получаемого ими лечения. В связи с чем высокая степень фрустрации может приводить к отказу пациента от дальнейшей терапии.

Важная роль в развитии ПТСТР отводится понятию перитравматической диссоциации, представляющей собой диссоциативную реакцию, вызванную травматическим событием [6, 7, 8, 9]. Диссоциация в таком случае представляет собой особый защитный механизм, позволяющий пациенту справиться с переживаниями, вызванными воздействием факторов психотравмирующей ситуации, а именно развитием симптомов заболевания. Так, в DSM—IV диссоциация определяется как нарушение связности протекания психических процессов, преходящее нарушение интегрированных в норме функций сознания, идентичности и поведения. Наличие диссоциативных симптомов существенно повышают риск развития ПТСТР [18, 19]. Кроме того, избыточное действие диссоциации как защитного механизма приводит к формированию психопатологических симптомов и синдромов. В случае диссоциативных патологических состояний психическая активность субъекта приобретает черты внутренней агрессии, выражающейся в насильственном разделении различных аспектов субъективного мира, в формировании внутреннего психотравмирующего фактора [5].

Это свидетельствует о том, что повышенный уровень диссоциации может являться одним из патогенных механизмов формирования и развития ПТСТР у пациентов с РС. Наиболее частым диссоциативным феноменом, отмечаемым у исследуемых пациентов с РС, было явление деперсонализации, которое проявлялось в утрате чувственности и реальности ощущения собственного тела. Пациенты описывали эти ощущения, как «я отдельно, тело отдельно», ограничение связи с телом (как будто «не моё»), в крайней степени выраженности эти симптомы проявлялись в обезличенности, чувстве внутренней пустоты и утрате эмоций. Кроме того, зачастую встречались признаки дереализации происходящего, что позволяло пациенту дистанцироваться от непереносимых мыслей о своём заболевании и осознания в полной мере происходящего. Зачастую пациенты с повышенным уровнем перитравматической диссоциации оказывались не способны принять и признать свой диагноз, а также активно участвовать в процессе выбора и обсуждения тактики лечения, что также негативно сказывалось на приверженности терапии.

Таким образом, РС является дистрессом для пациентов и может приводить к формированию ПТСТР. Наблюдаемая частота встречаемости ПТСТР при РС коррелирует с аналогичным показателем

при онкологических заболеваниях [7, 19]. Отсутствие связи между формированием ПТСТР и длительностью или тяжестью течения РС, степенью инвалидизации, а также социо-демографическими данными, свидетельствует о том, что развитие ПТСТР в большей степени связано с преморбидными личностными характеристиками, чем с особенностями течения заболевания [9]. На сегодняшний день в литературе нет данных об индикаторах для оценки нарушения психологического состояния данной группы пациентов, а также нет достаточных сведений, позволяющих комплексно оценить влияние имеющихся психологических ресурсов на риск развития ПТСТР и его течение.

Выводы

Нарушения адаптации у пациентов с рассеянным склерозом может приводить к формированию посттравматического стрессового расстройства (ПТСТР). Рассеянный склероз сочетает в себе как негативное физическое влияние на организм человека, так и мощное психологическое стрессовое воздействие, определяемое самим фактом постановки диагноза, длительным тяжелым течением, страхом неопределенности дальнейшего развития и прогрессирования заболевания. Длительность и тип течения РС, степень инвалидизации, социо-демографические характеристики не оказывают значимого влияния на риск формирования ПТСТР у этих пациентов. Наличие ПТСТР подтверждается клиническими характеристиками и высокими показателями и по шкале ШОВТС, клинко-психологические особенности и специфику ПТСТР у пациентов с РС демонстрируют данные субшкал «избегание», «вторжение», «физиологическая возбудимость», а также более высокие показатели уровня диссоциации по сравнению с контрольной группой.

Психологические факторы, восприятие своего диагноза, неопределенность прогноза, страх прогрессирования заболевания, высокая активность диссоциации, как психологической защиты, можно рассматривать как возможные предикторы формирования ПТСТР. Поэтому необходима комплексная характеристика психологических ресурсов у пациентов с РС, поскольку имеющийся у личности психологический потенциал определяет степень уязвимости к патогенному воздействию, выраженность нарушений, возможность реабилитации, способность к поддержанию физического и психического здоровья. Выделение нозоспецифических мишеней позволяет внедрять персонализированные подходы к терапии, применять мишенецентрированные психотерапевтические стратегии, повышающие эффективность лечения и качество реабилитации.

Литература / References

1. Андреева М.Т., Караваева Т.А. Сопутствующие психические расстройства и нарушение эмоциональной регуляции у пациентов с рассеянным склерозом. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2019; 4(2):19-28. [Andreeva MT, Karavaeva TA. Associated Psychological Disorders and Impairment of Emotional Regulation among Patients with Multiple Sclerosis. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2019; 4(2):19-28. (In Russ.).] doi:10.31363/2313-7053-2019-4-2-19-28
2. Бойко О.В., Татарина М.Ю., Попова Е.В., Гусева М.Р., Бойко А.Н., Гусев Е.И. Улучшение показателей качества жизни больных рассеянным склерозом за 15-летний период. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2018; 2:23-28. [Boyko OV, Tatarinova MYu, Popova EV, Guseva MR, Boyko AN, Gusev EI. The improvement of quality of life of patients with multiple sclerosis over 15-year period. *Zhurnal nevrologii i psikhiiatrii im. S.S. Korsakova*. 2018; 2:23-28 (In Russ.).] doi:10.17116/jnevro201811808223
3. Николаев Е.Л., Караваева Т.А., Васильева Н.В. Медико-психологическое сопровождение больных с рассеянным склерозом: основные принципы и задачи. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2018; 1:120-124. [Nikolaev EL, Karavaeva TA, Vasileva NV. Medical and psychological support of multiple sclerosis patients: basic principles and objectives. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii im. V.M. Bekhtereva*. 2018; 1:120-124. (In Russ.).]
4. Николаев Е.Л., Караваева Т.А., Васильева Н.В., Васильева А.В., Чехлатый Е.И. Медико-психологическое сопровождение больных рассеянным склерозом: организационные этапы и задачи. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии*. 2019; 2:95-101. [Nikolaev EL, Karavaeva TA, Vasileva NV, Vasileva AV, Chekhlatyi EI. Medico-psychological supporting program of the multiple sclerosis patients: organization stages and tasks. *Obozrenie psikhiiatrii i meditsinskoi psikhologii*. 2019; 2:95-101. (In Russ.).] doi:10.31363/2313-7053-2019-2-95-101
5. Калшед Д. Внутренний мир травмы. Консультативная психология и психотерапия. 2001;9(1):68-101. [Kalshed D. Vnutrennii mir travmy. *Konsul'tativnaya psikhologiya i psikhoterapiya*. 2001; 9(1):68-101. (In Russ.).]
6. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. Под общей ред. Н. В. Тарабриной. СПб.: Питер; 2001. [Tarabrina N.V. *Praktikum po psikhologii posttravmaticheskogo stressa*. Pod obshchej red. N. V. Tarabrinoy. SPb.:Piter; 2001. (In Russ.).]
7. Andrykowski M, Cordova M. Factors associated with PTSD symptoms following treatment for breast cancer: Test of the Andersen model. *J Trauma Stress*. 1998; 11(2):189-203. doi:10.1023/a:1024490718043
8. Bernstein E, Putnam F. Development, Reliability, and Validity of a Dissociation Scale. *J NervMent Dis*. 1986; 174(12):727-735. doi:10.1097/00005053-198612000-00004
9. Brewin C, Andrews B, Valentine J. Meta-analysis of risk factors for posttraumatic stress disorder in trauma-exposed adults. *J Consult Clin Psychol*. 2000; 68(5):748-766. doi:10.1037/0022-006x.68.5.748
10. Brown S. The mental symptoms of multiple sclerosis. *Arch NeurolPsychiatry*. 1922; 7(5):629. doi:10.1001/archneurpsyc.1922.02190110080008
11. Chalah M, Ayache S. Psychiatric event in multiple sclerosis: could it be the tip of the iceberg? *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2017; 39(4):365-368. doi:10.1590/1516-4446-2016-2105
12. Chalfant A, Bryant R, Fulcher G. Posttraumatic stress disorder following diagnosis of multiple sclerosis. *J Trauma Stress*. 2004; 17(5):423-428. doi:10.1023/b:jots.0000048955.65891.4c
13. Charcot J, Seigerson G. "Lectures 6 through 8," in *Lectures on the Diseases of the Nervous System*. Delivered at La Salpetriere. *Am J Med Sci*. 1877; 148(4):532-533. doi:10.1097/00000441-187710000-00035
14. Counsell A, Hadjstavropoulos H, Kehler M, Asmundson G. Posttraumatic stress disorder symptoms in individuals with multiple sclerosis. *Psychological Trauma: Theory, Research, Practice, and Policy*. 2013; 5(5):448-452. doi:10.1037/a0029338
15. Diaz-Olavarrieta C, Cummings J, Velazquez J, Garcia de al Cadena C. Neuropsychiatric Manifestations of Multiple Sclerosis. *J Neuropsychiatry ClinNeurosci*. 1999; 11(1):51-57. doi:10.1176/jnp.11.1.51
16. Duncan A, Malcolm-Smith S, Ameen O, Solms M. Changing definitions of euphoria in multiple sclerosis: A short report. *Multiple Sclerosis Journal*. 2014; 21(6):776-779. doi:10.1177/1352458514549400
17. Duncan A, Malcolm-Smith S, Ameen O, Solms M. The Incidence of Euphoria in Multiple Sclerosis: Artefact of Measure. *MultiScler Int*. 2016; 1-8. doi:10.1155/2016/5738425
18. Feinstein A. The Neuropsychiatry of Multiple Sclerosis. *The Canadian Journal of Psychiatry*. 2004; 49(3):157-163. doi:10.1177/070674370404900302
19. Jacobsen P, Widows M, Hann D, Andrykowski M, Kronish L, Fields K. Posttraumatic Stress Disorder Symptoms After Bone Marrow Transplantation for Breast Cancer. *Psychosom Med*. 1998; 60(3):366-371. doi:10.1097/00006842-199805000-00026
20. Opara J, Jaracz K, Broła W. Burden and quality of life in caregivers of persons with multiple sclerosis. *NeurolNeurochir Pol*. 2012; 46(5):472-479. doi:10.5114/ninp.2012.31358
21. Panda S, Das R, Srivastava K, Ratnam A, Sharma N. Psychiatric comorbidity in multiple sclerosis. *NeurolNeurochir Pol*. 2018; 52(6):704-709. doi:10.1016/j.pjnns.2018.09.003
22. Qureshi S, Kimbrell T, Pyne J et al. Greater Prevalence and Incidence of Dementia in Older Veterans

- with Posttraumatic Stress Disorder. *J Am Geriatr Soc.* 2010; 58(9):1627-1633. doi:10.1111/j.1532-5415.2010.02977.x
23. Sai-Halász A. *Psychic Alterations in Disseminated Sclerosis A General, Statistical and Rorschach-Test Study on 200 Patients.* *Eur Neurol.* 1956; 132 (2-3):129-154. doi:10.1159/000139628
24. Yaffe K, Vittinghoff E, Lindquist K et al. *Posttraumatic Stress Disorder and Risk of Dementia Among US Veterans.* *Arch Gen Psychiatry.* 2010; 67(6):608. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.61

Сведения об авторах

Андреева Мария Трофимовна — врач — невролог СПбГБУЗ ГKB №31 Санкт-Петербургского городского центра рассеянного склероза и других аутоиммунных заболеваний. E-mail: ascella777@gmail.com

Караваева Татьяна Артуровна — доктор медицинских наук, главный научный сотрудник, руководитель отделения лечения пограничных психических расстройств и психотерапии ФГБУ «Национального медицинского исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Минздрава России, профессор кафедры медицинской психологии и психофизиологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет». E-mail: tania_kar@mail.ru

«Faciem morbo»: личностные особенности пациентов с болезнью Паркинсона

Богачева В.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Бочаров В.В.

Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Резюме. Проведено сравнение психологических особенностей пациентов с акинетико-ригидной и дрожательной формой болезни Паркинсона. Выявлено, что независимо от формы заболевания для всех пациентов с БП характерно снижение представления о своей социальной репутации, привлекательности, популярности, уважении окружающих, а также умении добиваться поставленной цели; необщительность, слабая способность к самоотдаче, бедная фантазия, отсутствие длительных привязанностей. Только для пациентов с акинетико-ригидной формой характерны покорность, повиновение, покладистость, терпение, недоверчивость, отстранение от других людей. Большинство обследованных нами пациентов с БП в высокой степени склонны к восприятию стрессовых ситуаций, как угрожающих и вызывающих тревогу.

Ключевые слова: болезнь Паркинсона, психологическое состояние, тревожность.

«Faciem morbo»: personal characteristics of patients with Parkinson's disease

Bogacheva V.A., Zakharov D.V., Mikhailov V.A., Bocharov V.V.

V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology

Summary. The psychological characteristics of patients with akinetic-rigid and trembling forms of Parkinson's disease were compared. It was revealed that regardless of the form of the disease, all patients with PD are characterized by a decrease in their perception of their social reputation, attractiveness, popularity, respect for others, as well as the ability to achieve their goals; unsociability, poor self-giving ability, poor imagination, and lack of long-term attachments. Only patients with the akinetic-rigid form are characterized by docility, obedience, complaisance, patience, distrust, and detachment from other people. Most of the patients we examined with PD are highly likely to perceive stressful situations as threatening and alarming.

Key words: Parkinson's disease, psychological characteristics, anxiety, tremor.

Исследования последних лет ярко демонстрируют различия в клинической картине разных форм болезни Паркинсона (БП) [1; 8], а также все чаще демонстрируется разница между нейропатологическими профилями акинетико-ригидной и дрожательной формы, фокусируясь на отличиях темпа прогрессирования, ряде дополнительных клинических, патофизиологических и патоморфологических проявлений. Eggers С. и соавторы в 2011 г. [11] продемонстрировали разницу в распространении дегенеративного процесса при разных формах БП. При дрожательной форме снижение уровня дофамина наблюдалось в области хвостатого ядра и латеральной части скорлупы и на ОФЭКТ по форме походило на орлиное крыло, в то время как при акинетико-ригидной форме дегенеративный процесс захватывал дорсальную часть скорлупы и напоминал по форме яйцо. Одновременно отечественным исследователем Заляловой З.А. [3] была подчеркнута разница и в характере начала заболевания при формах с тремором и без. Пациенты с дрожательной формой БП имеют монофазный возраст начала заболевания в среднем в 55–59 лет. При акинетико-ригидной форме заболевание носит бифазный характер с ранним ($51 \pm 3,0$ лет) и поздним ($65 \pm 2,5$ лет) началом.

Состояние больных с хроническими неврологическими заболеваниями зависит не только от

степени функционального дефекта, но и от субъективного восприятия и личной реакции больных, осознания пациентами тяжести и неуклонной прогрессивности своего заболевания [4; 5]. Следовательно, психологические факторы играют существенную роль в формировании и протекании БП. Наблюдения показывают, что дебют заболевания и установление диагноза, а затем тяжелые двигательные нарушения на поздних этапах заболевания обычно вызывают у пациентов выраженный стресс.

Еще в 1913 г. в научной литературе [10] обсуждался тип личности, наблюдаемый у пациентов с БП. Пациенты с БП были описаны как жесткие, сдержанные и замкнутые. Позже сформировалось предположение [16], что БП развивается у людей с определенными психологическими особенностями: с максимальным угнетением внешних проявлений собственных эмоций (т.е. у «замаскированных личностей»), консерватизмом, обязательностью, упрямством, стремлением к лидерству с формированием некоторой враждебности в отношении к потенциальным конкурентам. Следует отметить, что при дальнейшем развитии паркинсонизма особенности психологического состояния влияют на формирование разных психопатических синдромов: эмоциональных (апатия, депрессия); когнитивных (деменция), психотических (галлюцинации, иллюзии). Тенденция к

драматизации своего состояния в большой мере связана с психологическими особенностями пациентов с БП, описанными в мировой литературе [6]. К ним можно отнести интровертированность, пунктуальность, эмоциональную ригидность, склонность к депрессивным реакциям, пониженную активность в области социальных достижений. Уровень уступчивости и сознательности с течением времени, как правило, возрастает, в то время как экстраверсия и нейротизм имеют тенденцию к снижению. Ретроспективная оценка личности показала, что пациенты с БП обладают высоким преморбидным уровнем интроверсии и обсессивно-компульсивных тенденций, однако, требуются дальнейшие исследования объективных показателей преморбидной личности, таких как принятие риска и предпочтение определенных типов поведения [2].

Несколько исследований «случай-контроля» обнаружили, что у пациентов с БП ухудшились лидерские качества, стремление к общению, гибкость мышления, они стали более спокойными, осторожными и уравновешенными в течение периода времени до начала БП по сравнению с контролем [12; 13; 18].

В 2005 г. Bower J.H. с коллегами провели значимое исследование личности при БП [9]. В течение 40 лет ими наблюдалась когорта из 7216 пациентов, из которых 68 пациентам был поставлен диагноз «болезнь Паркинсона». Проводилось исследование по миннесотскому многоаспектному личностному опроснику (MMPI) и сравнение с контрольной группой, идентичной по полу и возрасту. Высокие баллы преморбидной тревожности были в значительной степени связаны с БП. Выявлено также, что корреляционная связь БП и тревожности становится более значимой при длительности БП 5-10 лет, при условии исключения других причин тревожности.

Kelly L.S. с коллегами из Университета Южной Флориды в 2011 г. провели исследование [15], результаты которого показали интересную взаимосвязь между чертами личности и БП. Выяснилось, что люди с БП с ранних лет отличаются осторожностью. Они боятся рисковать, никогда не ездят с превышением скорости и вообще не терпят каких-либо волнующих ситуаций. Также родственники часто описывают пациентов с БП как трудлюбивых и пунктуальных.

В другом исследовании [14] эта же команда ученых при изучении личности 89 пациентов с БП и 99 здоровых людей установили еще одну взаимосвязь: пациенты с БП имели более высокий уровень невротизма, а женщины с БП на 60% более вероятно даже в молодости вели очень размеренный образ жизни: например, всю жизнь просыпались и ложились спать в одно и то же время.

Однако, несмотря на результаты проведенных исследований, вопрос, есть ли отличия в структуре «паркинсонической личности» у пациентов с разными формами заболевания, на сегодняшний день остается нерешенным.

Психологическими последствиями БП может быть как ухудшение у человека двигательных симптомов, так и еще большее ухудшение немоторных симптомов, таких как тревожность и замедление мышления.

Измерение тревожности как свойства личности особенно важно, так как это свойство во многом определяет поведение субъекта. Расстройства настроения, мотивации и тревоги являются общими у пациентов с БП и встречаются с более высокой распространенностью, чем в популяции их ровесников. Хотя у многих людей с БП может не наблюдаться выраженных психологических расстройств, они и/или члены их семей стараются приспособиться к проявляющимся в разной мере социальным, эмоциональным и личностным изменениям, вызванным этим состоянием.

В отношении проявления немоторных симптомов и их влияния на психологическое состояние больных с БП можно выделить исследование Левина О.С. [7], который выявил, что тревога при БП наблюдается в среднем в 40% случаев. Повышенный уровень тревожности может быть связан как с особенностями личности при БП, так и с реакцией больного на хроническое неизлечимое заболевание.

Таким образом, повышенный уровень тревожности широко распространен у пациентов с БП, однако данные о факторах, оказывающих на него влияние, остаются противоречивыми. Также имеет интерес вопрос уровня тревожности у пациентов с разными формами БП, а также наличия или отсутствия взаимосвязи между тяжестью дрожательного гиперкинеза и тревожностью.

Цель исследования — изучить личностные особенности пациентов с акинетико-ригидной и дрожательной формой БП.

Материал и методы. Было обследовано 170 человек с БП — 100 человек с дрожательной и 70 — с акинетико-ригидной формой заболевания, в возрасте. В группе с дрожательной формой возраст пациентов 49–75 лет (средний возраст $66,10 \pm 0,58$), из которых мужчины — 53 (53%) и женщины — 47 (47%). Большая часть (74%) была представлена II стадией БП. 84% пациентов проживали в семье и имели хорошие внутрисемейные отношения (88%). Неработающие пациенты составляли 75%. У 11% пациентов имелась III группа инвалидности по соматическому заболеванию, находящемуся в стадии ремиссии на момент исследования. В группе с акинетико-ригидной формой возраст пациентов — 59–75 лет (средний возраст $68,20 \pm 0,76$), из которых мужчины — 34 (48,6%) и женщины — 36 (51,4%) с акинетико-ригидной формой БП. В группе превалировала I стадия заболевания, которая составляла 68,6%. У 8% пациентов имелась III группа инвалидности по соматическому заболеванию, находящемуся в стадии ремиссии на момент исследования. В группе пациентов с акинетико-ригидной формой 82,9% пациентов отметили хорошие внутрисемейные отношения, 11,4% пациентов охарактеризовали отношения как «безразличные» и 5,7% — «недобро-

желательные». Пациентов, имеющих I и II группы инвалидности в группах, не было.

Для исследования психологического состояния пациентов был использован Гиссенский личностный опросник, что дало возможность учитывать личностные, интрапсихические и социально-психологические переменные, а также исследовать соответствующие им характеристики, устанавливать соотношения между внутри- и межличностными переменными, соотносить личностные признаки с межличностным взаимодействием, социальным поведением, социальными установками и реакциями личности.

Для оценки тревожности использована шкала самооценки Спилбергера–Ханина, которая позволяет дифференцированно оценить тревожность и как личностное свойство, и как состояние. Оценивалась реактивная и личностная тревожность. При интерпретации показателей используются следующие ориентировочные оценки тревожности: до 30 баллов — низкий уровень тревожности, 31–44 балла — умеренная тревожность, 45 баллов и более — высокая.

Результаты и обсуждение

В рамках клинко-психологического исследования для выявления и анализа типичных личностных характеристик пациентов с БП в целом, а также особенностей пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формой БП нами были получены сырые показатели шкал Гиссенского опросника, после чего они были преобразованы в стандартные T-баллы, приведенные в Табл.1. (table 1.)

Личностные характеристики пациентов с дрожательной формой отклоняются от средних значений по шкалам социального одобрения, контроля и социальных способностей. Показатели шкалы социального одобрения находятся в зоне нижнего полюса шкалы ($44,09 \pm 0,94$), что может выражаться в снижении у пациента представления о своей социальной репутации, привлекательности, популярности, уважении окружающих, а также умении добиваться поставленной цели. Показатели шкал контроля ($55,86 \pm 0,65$) и социальных способностей ($65,49 \pm 0,94$), напротив, находятся в

зоне высоких значений, что может свидетельствовать о педантичности, излишнем усердии, о правдивости до фанатизма, отсутствии склонности к легкомысленному, беззаботному поведению, а также о необщительности, слабой способности к самоотдаче, бедной фантазии, отсутствии длительных привязанностей.

Значения личностных характеристик пациентов с акинетико-ригидной формой БП отклоняются от средних значений по всем шкалам, кроме шкалы преобладающего настроения, значения которой стремятся к средним (Рис.1). По шкале социального одобрения ($44,62 \pm 1,34$) показатели достоверно не отличаются ($p=0,976$) от группы пациентов с тремором и характеризуются теми же качествами личности. По шкалам доминантности ($59,63 \pm 1,30$), контроля ($55,51 \pm 1,18$), открытости — замкнутости ($62,08 \pm 1,14$) и социальных способностей ($64,92 \pm 1,47$) показатели находятся в зоне высоких значений, что может говорить о присутствии у пациентов таких качеств, как послушание, уступчивость, терпение, педантичность, усердие, а также замкнутость, недоверчивость, эгоистичность, обедненность фантазии, отсутствие длительных привязанностей.

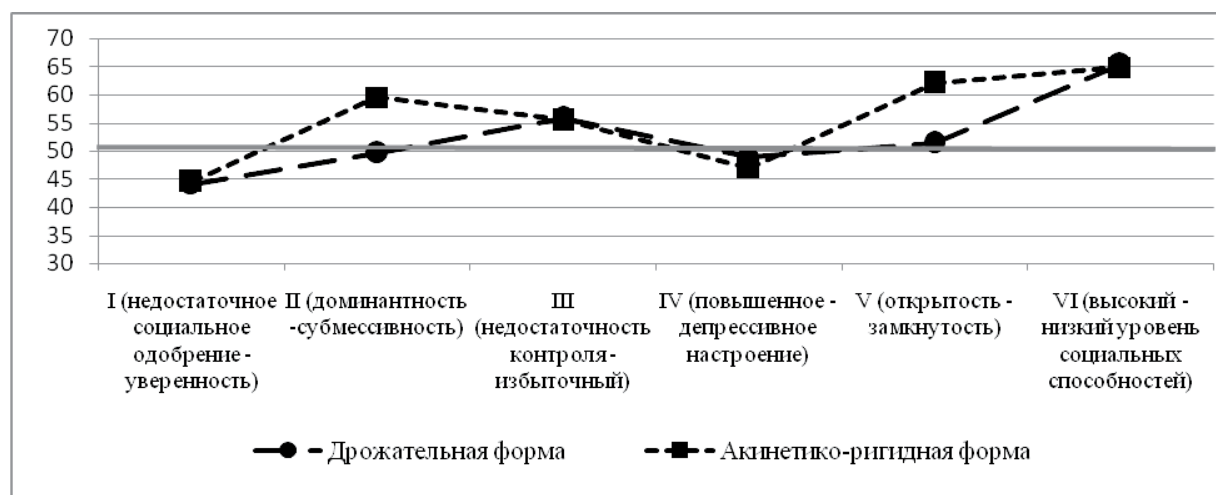
Группы достоверно ($p < 0,001$) отличаются по шкалам доминантности и открытости — замкнутости, причем показатели группы пациентов с тремором по этим шкалам достоверно не отличаются от средних значений, а показатели группы пациентов с акинетико-ригидной формой имеют высокие показатели по шкалам.

По нашему мнению, имеющиеся особенности личности у пациентов с БП являются, как преморбидными, что подтверждают литературные данные [14; 15; 16], так и проявлениями дегенеративного заболевания, что также соответствует данным современных исследований [12; 13; 18].

Психологическое тестирование пациентов по шкале Спилбергера–Ханина показало, что половина (53%) пациентов с дрожательной формой имели низкий уровень реактивной тревожности. Остальные проценты распределялись между показателями умеренной (39%) и высокой (8%) тревожности. Показатели высокой личностной тре-

Таблица 1. Результаты тестирования пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формой БП по Гиссенскому личностному опроснику
Table 1. Test results of patients with trembling and akinetic-rigid form of PD according to the Giessen personality questionnaire

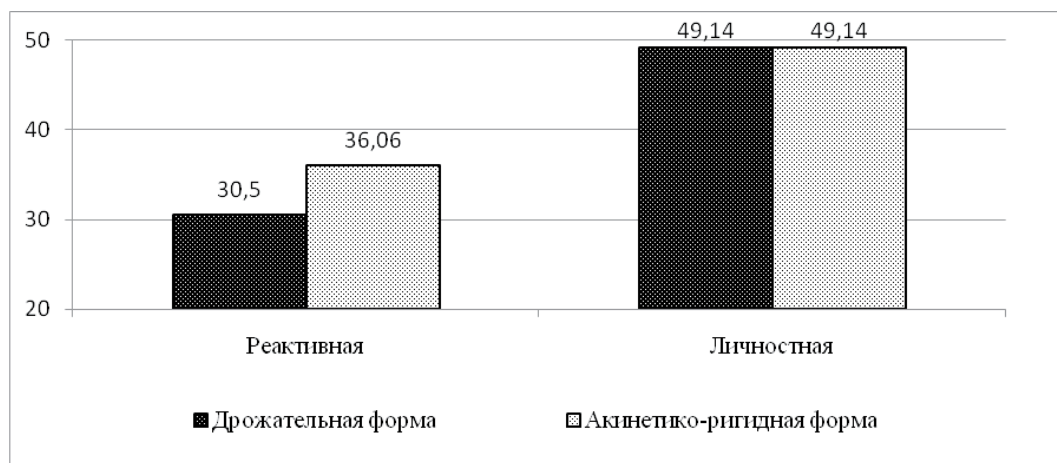
Шкала	Показатели личностных особенностей по группам, $M \pm m / Me$	
	Дрожательная форма	Акинетико-ригидная форма
I — социального одобрения	$44,09 \pm 0,94 / 44,26$	$44,62 \pm 1,34 / 44,26$
II — доминантности	$49,74 \pm 0,80 / 47,25$	$59,63 \pm 1,30 / 60,98$
III — контроля	$55,86 \pm 0,65 / 55,51$	$55,51 \pm 1,18 / 55,51$
IV — преобладающего настроения	$48,92 \pm 0,86 / 47,17$	$46,95 \pm 1,28 / 45,28$
V — открытости — замкнутости	$51,43 \pm 0,87 / 50,44$	$62,08 \pm 1,14 / 62,39$
VI — социальных способностей	$65,49 \pm 0,94 / 64,19$	$64,92 \pm 1,47 / 66,51$



Примечание. * — $p < 0,01$ — достоверные различия между группами.

Рис. 1. Сравнительная характеристика личностных особенностей пациентов с дрожательной и акинетико-ригидной формой БП

Pict.1 Comparative characteristics of personality characteristics of patients with trembling and akinetic-rigid form of PD



Примечание. * — $p < 0,01$ — достоверные различия между группами.

Рис. 2. Сравнение уровня реактивной и личностной тревожности в группах

Pict. 2 Comparison of the level of reactive and personal anxiety in groups

возможности превалировали (68%) над умеренной (30%), а показатели низкой тревожности были выявлены лишь у двух пациентов (2%).

В группе пациентов с акинетико-ригидной формой БП 52 человека (74,3%) имели умеренный уровень реактивной тревожности, 12 пациентов (17,1%) низкий уровень, а 6 пациента (8,6%) высокий. Следует отметить, что большую часть (80%) пациентов составляли случаи с высоким уровнем личностной тревожности, а умеренный уровень тревожности был выявлен лишь у 14 пациентов (20%). Пациентов с низким уровнем личностной тревожности в этой группе выявлено не было.

Нами были найдены достоверные различия ($p < 0,01$) в группах по уровню реактивной

тревожности. Очевидно, что в группе пациентов с дрожанием отмечается более низкий уровень реактивной тревожности, чем у пациентов с акинетико-ригидной формой. В обеих группах уровень личностной тревожности достигает высоких значений (медиана 50,50) — Рис.2.

Таким образом, большинство обследованных нами пациентов с БП в высокой степени склонны к восприятию стрессовых ситуаций как угрожающих и вызывающих тревогу, которая, однако, может проявляться только напряжением, беспокойством, нервозностью, не достигая невротического уровня. Больше половины пациентов имеют устойчивый высокий уровень тревожности.

Заключение

Таким образом, нами впервые проведено исследование личностных особенностей пациентов с БП, которое показало, что независимо от формы заболевания для всех пациентов с БП характерно снижение представления о своей социальной репутации, привлекательности, популярности, уважении окружающих, а также умении добиваться поставленной цели; необщительность, слабая способность к самоотдаче, бедная фантазия, отсутствие длительных привязанностей. Только для пациентов с акинетико-ригидной формой характер-

ны покорность, повиновение, покладистость, терпение, недоверчивость, отстранение от других людей.

Полученные нами данные по исследованию тревожности можно рассматривать как особенность личности пациентов с БП и в меньшей степени как проявление реакции больного на хроническое неизлечимое заболевание. В связи с тем, что обследование проводилось до назначения пациентам противопаркинсонической терапии, высокий уровень тревожности не может быть связан с леводопотерапией, что согласуется с данными специальной литературы [10].

Литература/References

1. Богачева В.А., Захаров Д.В., Михайлов В.А., Шубина Ю.В. Качество жизни пациентов с дрожательной формой болезни Паркинсона. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева*. 2015; 1:33–37. [Bogacheva VA, Zaharov DV, Mihajlov VA, Shubina YuV. The impact of tremor on the quality of life of Parkinson disease patients. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2015; 1:33–37. (In Russ.).]
2. Богачева В.А., Коцюбинская Ю.В., Михайлов В.А., Алексеева Т.С. Комплаенс при болезни Паркинсона с позиции биосоциальной концепции. *Неврологический вестник*. 2019; 51:1:20–24. [Bogacheva VA, Kosyubinskaya YuV, Mihajlov VA, Alekseeva TS. Compliance with Parkinson's disease from the standpoint of biopsychosocial concept. *Nevrologicheskij vestnik*. 2019; 51:1:20–24. (In Russ.).]
3. Залылова З.А. Дрожательные фенотипы болезни Паркинсона. В кн.: *Болезнь Паркинсона и расстройства движений*. Под ред. С.Н. Иллариошкина, О.С. Левина. М.: НЦН РАМН; 2011:55–59. [Zalyalova Z.A. Drozhatelnyye fenotipy bolezni Parkinsona. V kn.: *Z.A. Zalyalova. Bolezn Parkinsona i rasstroystva dvizheniy*. Pod red. S.N. Illarionshkina, O.S. Levina. M.: NTsN RAMN; 2011:55–59. (In Russ.).]
4. Караваева Т.А., Колотильщикова Е.А., Мизинова Е.Б. Изменение психотерапевтических и реабилитационных стратегий при лечении невротических расстройств в условиях социально-экономических перемен. Часть 2. Изменение психологических характеристик у больных с невротическими расстройствами в последние три десятилетия. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2010; 3:62–64. [Karavaeva TA, Kolotil'shchikova EA, Mizinova EB. The change in the psychotherapeutic and rehabilitation strategies in the treatment of neurotic disorders in the time of socio-economic changes Part II. *The Dynamic of Psychological Characteristics of the Neurotic Disorders Patients in the Last 3 Decades*. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Bekhtereva*. 2010; 3:62–64. (In Russ.).]
5. Караваева Т.А., Коцюбинский А.П. Холистическая диагностика пограничных психических расстройств. СПб.; 2018. [Karavaeva T.A., Kosyubinskij A.P. *Holisticheskaya diagnostika pograniichnyh psichicheskikh rasstrojstv*. SPb.; 2018. (In Russ.).]
6. Костенко Е.В. Комплексная реабилитация пациентов с болезнью Паркинсона. В кн.: Е.В. Костенко, Т.М. Маневич, Л.В. Петрова. *Лечебное дело*. 2014; 1:63–78. [Kostenko E.V. *Kompleksnaya reabilitatsiya patsiyentov s boleznyu Parkinsona*. V kn.: E.V. Kostenko, T.M. Manevich, L.V. Petrova. *Lechebnoye delo*. 2014; 1:63–78. (In Russ.).]
7. Левин О.С. Болезнь Паркинсона как нейропсихиатрическое заболевание. В кн.: О.С. Левин. *Неврология/Ревматология*; 2011; 2:18–22. [Levin OS. *Bolezn Parkinsona kak neyropsikhiatricheskoye zabolevaniye*. V kn.: O.S. Levin. *Nevrologiya/ Revmatologiya*; 2011; 2:18–22. (In Russ.).]
8. Шток В.Н., Левин О.С., Федорова Н.В. Экстрапирамидные расстройства. 2-е изд., перераб. и доп. М.: Медицинское информационное агентство; 2002. [Shtok V.N., Levin O.S., Fedorova N.V. *Ekstrapiramidnyye rasstroystva*. 2-e izd., pererab. i dop. M.: Meditsinskoye informatsionnoye agentstvo; 2002. (In Russ.).]
9. Bower JH [et al.]. The Mayo Clinic Cohort Study of Personality and Aging: Results for Parkinson's disease. *Neurology*. 2005; 64:1:282–283.
10. Camp C. Paralysis agitans, multiple sclerosis and their treatment. C. Camp. *Modern Treatment of Nervous and Mental Disease*. Ed. JS White, H Kimpton. Philadelphia: Lea & Febiger; 1913; 2:651–671.
11. Eggers C [et al.]. Akinetic-rigid and tremor-dominant Parkinson's disease patients show different patterns of FP-CIT Single photon emission computed tomography. *Movement Disorders*. 2011; 26:3:416–423.
12. Heberlein I [et al.]. Personality, depression and premorbid lifestyle in twin pairs discordant for Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1998; 64(2):262–266.
13. Hubble JP [et al.]. Personality and depression in Parkinson's disease. *Journal of Nervous and Mental Disease*. 1993; 181 (11):657–662.

14. Kelly LS [et al.]. Early-Adult Life Correlates of Personality in Parkinson's Disease. *Journal of Neurology Research*. 2014; 4:2/3:51–62.
15. Kelly LS. Indicators of Early Adult and Current Personality in Parkinson's Disease. 2011; URL: <http://scholarcommons.usf.edu/etd/3371> (21.03.2013).
16. Menza M. The personality associated with Parkinson's disease. *Current Psychiatry Reports*. 2000; 2(5):421–426.
17. Stein MB, Heuser IJ, Juncos JL, Uhde TW. Anxiety disorders in patients with Parkinson's disease. *American Journal of Psychiatry*. 1990; 147:217–220.
18. Watanabe K. A case-control study of Parkinson's disease. *Nippon Koshu Eisei Zasshi*. 1994; 41(1):22–33.

Сведения об авторах

Богачева Вероника Андреевна — врач-невролог, младший научный сотрудник отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, кандидат медицинских наук. E-mail:ronika1988@mail.ru

Захаров Денис Валерьевич — врач-невролог, заведующий отделением реабилитации больных с психосоматическими нарушениями ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, кандидат медицинских наук. E-mail:zaharov_dv@mail.ru

Михайлов Владимир Алексеевич — врач-невролог, научный руководитель отделения реабилитации больных с психосоматическими нарушениями ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, доктор медицинских наук. E-mail:vladmikh@yandex.ru

Бочаров Виктор Викторович — ведущий научный сотрудник, руководитель Лаборатории клинической психологии и психодиагностики ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева, кандидат психологических наук. E-mail:bochvikvik@gmail.com

Деменции позднего возраста: от диагноза до исхода

Михайлова Н.М., Соколова О.Н.
ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва

Резюме. Общеизвестно, что деменции позднего возраста неуклонно прогрессируют и неизбежно приводят к смертельному исходу. Показатели смертности в зарубежных исследованиях значительно варьируются, в отечественных — практически отсутствуют, а данные официальной статистики по заболеваемости деменцией и причинам смерти не отражают реальное положение.

Цель: провести анализ завершённых случаев деменции позднего возраста из материала наблюдений в Альцгеймеровском центре Научного центра психического здоровья. **Пациенты и методы:** Сплошное обсервационное исследование с использованием проспективного метода амбулаторного наблюдения больных деменцией, впервые обратившихся в Альцгеймеровский центр в 2007-2016 гг., позволило получить достоверные сведения о 217 пациентах, умерших за этот период. **Результаты:** Более одной трети этих случаев (39%) относились к нозологически различным деменциям с ранним началом заболевания. Причиной смерти более чем в половине случаев (58%) была соматическая патология. У остальных больных к концу жизни в условиях домашнего ухода была тяжёлая или терминальная стадия основного заболевания.

Выводы: Целостное представление о картине деменций позднего возраста — от начала до летального исхода — необходимо для создания регистров заболеваемости и получения научно обоснованных статистических показателей сроков дожития, смертности и причин смерти. Отдельного рассмотрения заслуживают меры помощи семьям больных с тяжелой/терминальной стадией деменции, создание амбулаторной и стационарной сети хосписов для этого контингента больных.

Ключевые слова: поздний возраст; деменция; Альцгеймеровский центр; обсервационное исследование; смертность; причины смерти

Dementia in old age: from diagnosis to fatal outcome

Mikhaylova N.M., Sokolova O.N.
FSBSI «Mental health research centre», Moscow, Russia

Summary. Background: It is well known, that old age dementias steadily grow progressively worse and inevitably lead to fatal outcome. Mortality indices in foreign research largely vary, they are practically absent in domestic scientific studies, and official statistical data on the prevalence of dementia and the cause of death do not reflect the real situation. The Objective of the study was to perform the analysis of completed cases of late age dementias from the materials of observations in Alzheimer's disease center of the Mental Health Research Center.

Patients and Methods: Observational study, using prospective method of out-patient observation of subjects with dementias, who consulted Alzheimer's disease center in 2007-2016 for the first time, made it possible to obtain reliable data on 217 patients, who died during this period. Results: More than one third of such cases (39%) referred to nosologically various dementias with an early onset of the disease. In more than half of the cases (58%) the cause of death was medical pathology. In the rest of the patients severe or terminal stage of the basic disease was noticed toward the end of life under conditions of home care.

Conclusions: Holistic view of the clinical picture of old age dementias (from the onset of the disease till the fatal outcome) is necessary for creation of incidence registers and obtaining of science-based statistical indices of survival, mortality and causes of death. It is necessary to develop measures of assistance to families of patients with the most severe stage of dementias, creation of out-patient and in-patient network of hospices for this contingent of patients.

Keywords: old age; dementia; Alzheimer's disease center; observational study; mortality; causes of death

Проблема деменций позднего возраста обрела первостепенную важность для гериатрической медицины и, прежде всего, психиатрии, вследствие значительного возрастания численности больных деменцией, обусловленного наиболее вероятно «постарением» населения, то есть увеличением доли лиц пожилого и старческого возраста. Эта демографическая ситуация стала вызовом медицинскому сообществу, организациям здравоохранения, обществу в целом и каждой семье, в которой есть больной деменцией.

Общеизвестно, что болезнь Альцгеймера (БА) и другие деменции позднего возраста неуклонно прогрессируют и неизбежно приводят к смертельному исходу раньше, чем у лиц без деменции. В работах зарубежных исследователей изучение показателей смертности и причин смерти больных деменцией проводилось в основном в учреждениях длительного пребывания [14, 12, 16, 17]. Вариабельность показателей смертности определялась численностью выборок, условиями проведения исследований и различиями временных ра-

мок анализируемых периодов. Результаты этих исследований представлены в обзоре [6].

В условиях российской действительности методическое оснащение такого рода исследований страдает по разным причинам, в первую очередь, в связи с отсутствием достоверных показателей смертности при БА и других деменциях в данных официальной статистики причин смерти. Как показано отечественными исследователями в области демографии, смертность от болезни Альцгеймера в РФ во всех возрастных группах многократно ниже, чем в США [1]. По мнению авторов этой работы, нельзя исключить недоучет случаев этого заболевания и смерти от него. Полностью соглашаясь с суждением ведущих российских специалистов в области гериатрической психиатрии проф. Н.Г. Незнанова и проф. Л.С. Круглова о том, что «установление причинной связи между летальным исходом и конкретным заболеванием должно включать в себя два основных этапа: прижизненную клиническую диагностику и постмортальное патоморфологическое исследование» [9], приходится признать невозможность в практике получения данных второго этапа, то есть патоморфологического исследования мозга даже при наличии посмертного эпикриза и заключения патолога.

Достижения нейронаук в изучении патогенеза деменций не только стали основой концептуальной разработки терапевтического вмешательства, но и платформой для поиска методов раннего распознавания патологии мозга, приводящей к развитию деменции. Увеличение доступности методов прижизненной нейровизуализации в практике и экспериментальное изучение биомаркеров деменций позднего возраста, прежде всего, болезни Альцгеймера, расширило возможности диагностики этих заболеваний. Следует признать, что этому же способствовало оперативное внедрение во многих странах новых организационных форм помощи больным деменцией. Создание Альцгеймеровских центров и клиник памяти позволило проводить длительное наблюдение за больными, осуществлять симптоматическую терапию известными в настоящее время противодementными средствами. В России такой вид помощи приближается к диспансерному наблюдению при других психических заболеваниях.

Цель исследования: провести анализ завершённых случаев деменции позднего возраста из материала наблюдений в Альцгеймеровском центре Научного центра психического здоровья, представить их синдромально-нозологическое распределение, возраст и причины наступления смерти.

Основные положения деятельности Альцгеймеровского центра (АЦ) проанализированы ранее [7]. За 10-тилетний период с 2007 по 2016 гг. показано увеличение первичной обращаемости почти в два раза и повторной обращаемости в три раза, двукратное преобладание женщин, увеличение возраста больных при первичном обращении, то есть охват специализированной помощью старших возрастных групп. Продемонстрировано

улучшение диагностики на более ранних стадиях заболевания, о чём свидетельствовало увеличение в полтора раза доли мягкой деменции при первичном обращении. С 2017 г. в АЦ НЦПЗ введена консультативная помощь на платной основе, что не отразилось на числе первичных обращений в АЦ, но привело к значительному сокращению повторных визитов.

Диагностика деменций в АЦ отвечала критериям МКБ 10. В 79.7% наблюдений диагноз подтверждался результатами МРТ головного мозга. Диагностическое распределение ожидаемо обнаружилось значительное преобладание всех видов болезни Альцгеймера (БА с ранним и поздним началом, БА с церебрально-сосудистым поражением) над деменциями иного генеза (сосудистая деменция, лобно-височная деменция, деменция с тельцами Леви и др.), в совокупности представлявшими весь спектр от мягкого когнитивного снижения до деменции.

Ведение и лечение больных деменцией в АЦ осуществлялось в соответствии с положениями, разработанными ведущими мировыми специалистами [11]. Представляется немаловажным, что диагностическая и лечебная помощь больным в АЦ Научного центра психического здоровья оказывалась с использованием одних и тех же подходов, разработанных под руководством проф. С.И. Гавриловой [2, 4].

Пациенты и методы

Возможность длительного и, как правило, регулярного наблюдения больных деменцией в АЦ НЦПЗ позволила получить представление о течении заболевания и его исходах в завершённых случаях.

В качестве индекс-периода исследования выбран 10-летний промежуток времени с 2007 по 2016 гг., когда больные имели возможность не только первичного обращения в АЦ, но и повторного обращения без оплаты за консультативной помощью, что обеспечивало длительность и регулярность наблюдения больных и постоянного контакта с ухаживающими лицами, как правило, членами семьи.

Все больные обращались добровольно (хотя нередко по настоянию членов семьи) и при первичном осмотре подписывали информированное согласие на обследование. Проведение исследования одобрено Локальным Этическим Комитетом ФГБНУ НЦПЗ и соответствовало Положениям биомедицинской этики в Хельсинкской Декларации 1964 г. и пересмотренного варианта 2004 г.

Общее количество пациентов, впервые обратившихся в АЦ за этот период, составило 2840 человек (мужчин 33.9%; средний возраст $70,2 \pm 10,4$; Ме 72 года). Более половины (54%) пациентов обращались самостоятельно, более одной четверти (27%) — по направлению невролога, реже (15%) — по направлению психиатра или врачей других специальностей (4%).

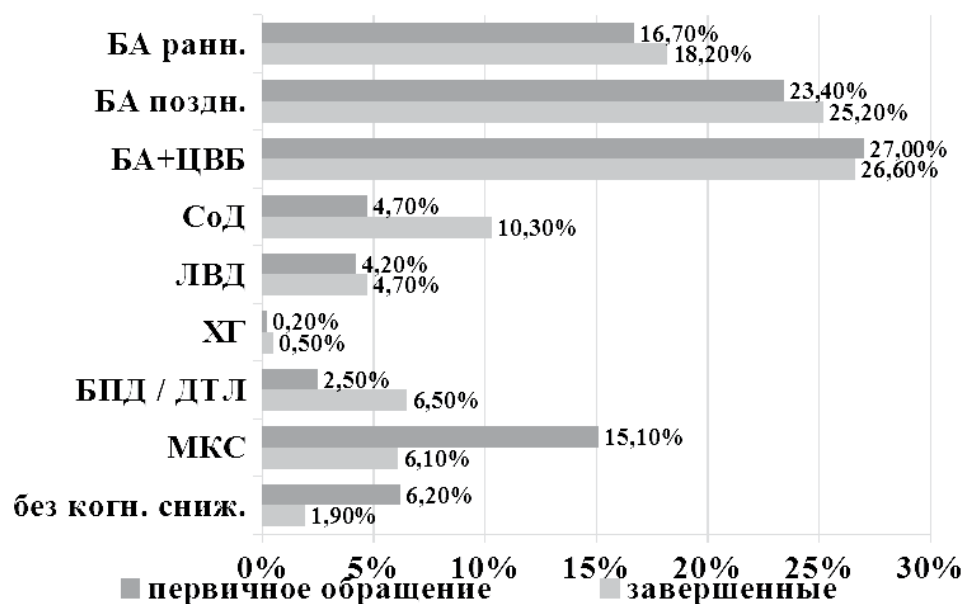


Рис.1. Диагностическое распределение деменций в завершенных случаях в сопоставлении с общей когортой пациентов АЦ

Fig.1. Distribution of diagnoses in completed cases compared with total cohort of Alzheimer's center

В отношении 217 больных за 10-летний период установлен факт смерти, что составило 7.6% от общего числа впервые обратившихся в АЦ в 2007-2016 гг. Сведения о больных, полученные в ходе проспективного наблюдения, содержались в амбулаторных картах. Информация о смерти больных и причине смерти поступала от ухаживающих лиц, а так же выяснялась катамнестическим методом с использованием сведений из ПНД и от родственников. Специально уточнялись особенности психического и соматического состояния больных в последний период их жизни. Эти сведения подтверждались и дополнялись при получении посмертных эпикризов в ответ на запросы в психиатрические учреждения и соматические больницы. Следует признать, что в 13% катамнестические сведения были недоступны при изменении места жительства больных и утрате контакта с ухаживающими лицами.

Детальный анализ завершенных случаев был возможен в отношении 217 больных. Среди них оказалось 87 мужчин (40%) и 130 женщин (60%). Это соотношение по полу среди умерших больных деменцией несколько отличалось от соотношения по полу среди впервые обратившихся (34 и 66%, соответственно) в сторону увеличения доли мужчин. Возраст этих больных при первом обращении варьировался от 48 до 94 лет (Me 74 года) в то время как этот показатель был меньше (Me 72 года) для общего числа первично обратившихся в АЦ. Средний возраст на момент смерти в анализируемой группе умерших составил $76,3 \pm 9,1$ (Me 77 лет).

В анализируемой когорте завершенных случаев преобладали пациенты с высшим (62.2 %) и средним специальным (20.3 %) образованием. Эта характеристика, свойственная всему контингенту пациентов АЦ, не свидетельствует о влиянии более высокого уровня образования на риск заболевания деменцией, а наиболее вероятно отражает большую осведомленность в возможностях диагностики и специализированной помощи в этих случаях. На момент первичного обращения работающих было 6.4 %, пенсионеров по возрасту — 37.2 %, 56.4 % больных имели инвалидность, за период наблюдения 5.8 % пациентов переведены на инвалидность 1-3 группы.

Сопоставление нозологической принадлежности деменций в общей когорте пациентов Альцгеймеровского центра с диагностической оценкой деменции в завершенных случаях не изменило представления о значительном преобладании болезни Альцгеймера среди всех видов деменции (рис.1/fig.1). Среди диагнозов умерших больных отмечено увеличение доли БА с ранним началом. Эта тенденция отмечена и при таких видах деменции как лобно-височная деменция и болезнь Гентингтона. Гораздо более отчетливо значительное увеличение доли сосудистой деменции (с 4.7 до 10.3%) и деменции с тельцами Леви (с 2.5 до 6.5%). В совокупности доля деменций с ранним началом увеличилась почти в полтора раза в завершенных случаях. Доля диагноза мягкого когнитивного снижения у умерших пациентов ожидаемо оказалась значительно меньше, чем в общей когорте пациентов АЦ.

У 8 больных из когорты завершённых случаев первичная диагностическая оценка за время наблюдения в АЦ и в разные годы от начала болезни претерпевала изменения. В трёх случаях с синдромом МКС при первичном обращении диагноз был изменён на диагноз деменции (1-ЛВД; 1-БА с поздним началом и 1 — болезни Альцгеймера (БА) смешанного типа, сочетанной с церебрально-сосудистым заболеванием). В двух других случаях первоначальный диагноз сосудистой деменции изменялся на диагноз деменции при БА смешанного типа, сочетанной с церебрально-сосудистым заболеванием. В одном случае диагноз реакции дезадаптации был заменён диагнозом МКС. В одном наблюдении с первоначальным диагнозом деменции при БА смешанного типа, сочетанной с церебрально-сосудистым заболеванием в последующем выставлен диагноз лобно-височной деменции, в другом случае диагноз деменции неуточнённого типа заменён на диагноз деменции при БА смешанного типа, сочетанной с церебрально-сосудистым заболеванием.

Признавая ограниченность только обзорной характеристики заболевания у пациентов АЦ, проведено сопоставление отдельных параметров деменции у больных из когорты завершённых случаев в сопоставлении с больными, остававшимися доступными для проспективного наблюдения или катamnестической оценки к концу индекс-периода, то есть до конца 2016 г. За вычетом умерших и недоступных для получения сведений в общей когорте осталось 2255 пациентов.

При сравнении степени выраженности когнитивного снижения при первичном обращении оказалось, что больные из когорты завершённых случаев в половине случаев (55%) обнаруживали умеренно выраженную деменцию, почти в полтора раза чаще, чем в общей когорте (39%). В 13% состояние больных в начале наблюдения соответствовало тяжелой степени деменции, несколько чаще, чем в общей когорте (10%). Мягкая деменция диагностировалась почти одинаково часто (соответственно 25 и 30%), тогда как мягкое когнитивное снижение значительно реже (соотв. 7 и 21%). Среднегрупповой суммарный балл минитеста при первичном обследовании пациентов общей когорты составил 16.0 ± 9.3 (Ме 19), что соответствует частоте случаев умеренно выраженной деменции. Сопоставимость этого показателя со средним его значением (16.9 ± 7.6) у больных из когорты завершённых случаев обнаруживает отличие по медиане (18 vs 19). Эти не очень значительные различия усреднённого показателя минитеста в совокупности с распределением синдрома мягкой, умеренной и тяжёлой деменции позволяют предполагать большую степень выраженности деменции при первичном обращении больных из когорты завершённых случаев.

Давность заболевания при первичном обращении у больных из когорты завершённых случаев составляла от 1 до 17 лет (Ме 3 года). В группе пациентов, продолжавших наблюдаться в АЦ до конца индекс-периода, этот показатель варьиро-

вался от 1 до 12 лет (Ме 2 года). Эти различия могли косвенно свидетельствовать об обращении в АЦ на более поздней стадии болезни, что находит подтверждение и в различиях доли деменций различной тяжести при первичной клинической оценке и по показателю мини-теста. Общая длительность деменции у умерших больных варьировалась от 1 до 24 лет, составляя в среднем 6.7 ± 3.8 (Ме 6). Деменция у продолжавших наблюдение в АЦ длилась от 1 до 19 лет, ожидаемо больше в среднем 8.6 ± 7.8 (Ме 7 лет).

Как известно, помимо собственно когнитивного снижения различной тяжести, в клинической картине деменций позднего возраста очень часто имеют место так называемые не когнитивные, или поведенческие и психопатологические расстройства, которые зачастую и являются поводом обращения за специализированной помощью. Эти расстройства выявлялись в 63% при первичном обращении больных из когорты умерших, в то время как частота этих расстройств составляла 42% при первичной оценке состояния пациентов, продолжавших жить и болеть до конца периода исследования. Совокупная оценка длительности, степени выраженности деменции и психопатологических нарушений может свидетельствовать о сложности расстройств и большей тяжести заболевания при первичном обращении у больных из когорты завершённых случаев.

Оказание помощи больным деменцией ограничивалось однократной консультацией в 12.6% случаев, завершённых к концу периода исследования, и в 14.8% наблюдений из когорты доживших до конца исследования. Общая длительность наблюдения в АЦ варьировалась, достигая в среднем 2.2 ± 1.8 лет (Ме 2 года) в группе больных с летальным исходом. При продолжении заболевания до конца периода исследования длительность наблюдения была ожидаемо больше и составляла в среднем 3.4 ± 6.8 лет (Ме 4 года).

При первом обращении в АЦ практически всем пациентам, за редкими исключениями с наличием противопоказаний, назначалась противодementia терапия в соответствии с тактикой и стратегией терапии деменций, разработанной проф. С.И. Гавриловой [3]. В части случаев продолжалась ранее назначенная терапия или изменялась в соответствии с современными достижениями и индивидуальными показаниями. Комплекс терапевтических мер включал ИХЭ, мемантин, прекурсоры АХ, вазоактивные и психотропные препараты, курсы нейропротективной терапии. Данные проспективного наблюдения и катamnестического обследования позволили получить представление об общей продолжительности терапевтического вмешательства. В завершённых случаях она составляла от 0,5 до 8 лет (в среднем 2.9 ± 2.3 года; Ме 2 года), а в продолжающихся — от 1 до 12 лет (в среднем 4.8 ± 2.7 ; Ме 4 года).

При рассмотрении отдельных характеристик заболевания обратила на себя внимание значительная вариабельность продолжительности отдельных этапов деменции как в завершённых

случаях, так и у больных, доживших до конца индекс-периода. Подходы к определению временной продолжительности этапов деменции могут различаться, поскольку в завершённых случаях эти показатели по умолчанию окончательные, то в продолжающихся случаях эта определённости достигается только при переходе с одного этапа на другой, а заболевание на момент окончания индекс-периода может продолжаться и далее на той же стадии. Помимо этого, понятно, что не все больные из обеих групп проходили все стадии деменции — мягкой, умеренной и тяжёлой деменции. На этапе исследования, ограниченном временем его проведения, всё же можно получить общее представление о течении заболевания и в тех, и в других случаях (Табл. 1).

Хотя длительность отдельных этапов деменции оказалась ожидаемо меньше в группе завершённых случаев, представляет интерес большая вариативность длительности отдельных этапов деменции не только в случаях заболевания, прерванного смертью, но и в продолжающихся случаях. Можно предположить, что не только нозологическая принадлежность деменций определяет эту вариативность, но ещё и различия в скорости прогрессирования деменции под воздействием или при участии различных факторов.

В отсутствие эффективной нозомодифицирующей терапии деменций нет доказательных оснований связывать течение и исход заболевания с проводимой терапией. Однако, в условиях регулярного наблюдения в Альцгеймеровском центре стало возможным длительное, часто многолетнее проведение симптоматической терапии собственно когнитивных и психопатологических расстройств. Можно только констатировать ожидаемые различия в длительности противодementной терапии в завершённых случаях деменции и при продолжении заболевания. У больных из когорты завершённых случаев средняя длительность лекарственной терапии составляла $2,9 \pm 2,3$ года (от 0,5 до 8 лет; Ме 2 года), в то время как продолжавшие болеть получали лечение в среднем $4,8 \pm 2,7$ (от 1 до 12 лет; Ме 4 года).

Проспективное наблюдение и применение катamnестического метода позволили получить представление о состоянии больных в последний период жизни до наступления смерти. Следует отметить, что в подавляющем большинстве случаев пациенты оставались дома до самых последних дней жизни, и в отсутствие хосписов для больных деменцией всё бремя ухода за больными в самом тяжёлом состоянии, как психическом, так и соматическом, лежало на членах семьи, ухаживающих за больными деменцией родственниками.

Широкое использование телефонного патронажа в работе АЦ позволяло не только осуществлять психологическую поддержку ухаживающих лиц, давать советы по уходу и обращению за помощью в urgentных ситуациях, но и получить представление о конкретных проявлениях состояния больных. Тяжесть деменции в последний период жизни больных определялась тотальной

утратой навыков самообслуживания, невозможностью самостоятельно передвигаться или полной обездвиженностью, давно наступившей утратой контроля тазовых функций, нарушением речевого контакта, стремительно нарастающей кахексией с появлением пролежней, нарушений глотания, повышения мышечного тонуса с появлением мышечных подёргиваний, иногда эпилептиформных расстройств. Развитие пневмонии в терминальной стадии могло послужить причиной госпитализации, но чаще лечение проводилось дома. Оценка состояния больных в последний период жизни ожидаемо свидетельствовала о неуклонном прогрессировании деменции и резком изменении соотношения по степени тяжести в сторону преобладания тяжёлой деменции (Рис. 2). Обращает на себя внимание, что две трети больных доживали до стадии тяжёлой деменции в условиях осуществления ухода в домашних условиях.

Оценка причин смерти больных деменцией из когорты завершённых случаев представляла наиболее сложную задачу не только в каждом отдельном случае вследствие различных установок в определении основной или первичной причины смерти, но и в сопоставлении со скудными данными российской статистики о смертности при деменциях, в частности при всех видах болезни Альцгеймера. Предпринятые максимальные усилия для получения документированных свидетельств о заболеваниях и обстоятельствах смерти больных деменцией позволили получить в первом приближении представление о причинах смерти (табл. 2 / table 2).

Среди соматических причин на первое по частоте место выступают сердечно-сосудистые заболевания (инфаркт миокарда, острая и хроническая сердечная недостаточность), пневмония, что хорошо известно по клиническому опыту наблюдения за больными деменцией на последней стадии заболевания. Почти с такой же частотой смерть больных деменцией наступала от инсульта и рака. Среди других причин смерти не меньшую частоту составляли такие заболевания и поражения как ЧМТ, мезентериальный тромбоз, диабетическая кома, почечная недостаточность и др., наблюдавшиеся в единичных случаях. В сумме с другими соматическими заболеваниями, включая неуточнённые, соматическая патология стала причиной смерти более чем у половины больных деменцией из когорты завершённых случаев. Можно предположить, что запоздалая диагностика и несвоевременное оказание соматической помощи были обусловлены самими проявлениями деменции, но нельзя исключить и несовершенство организации помощи больным деменцией.

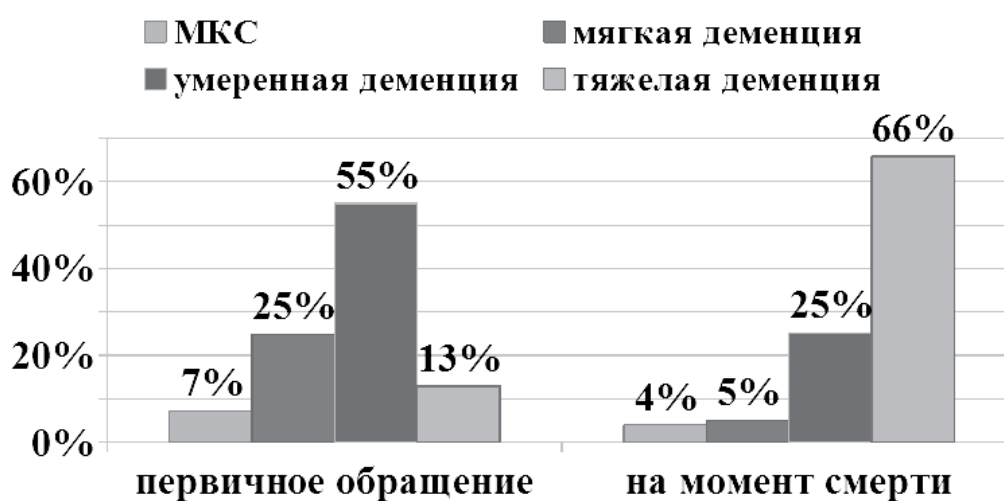
Не представляется возможным обойти вниманием частоту наступления смерти от деменции как основного заболевания. Угасание больных происходило на стадии тяжёлой деменции различной степени близости к терминальному состоянию. Неизбежность такого исхода предопределяна самим заболеванием, но такая большая частота дожития больных до терминальной стадии в усло-

Таблица 1. Средняя длительность этапов деменции в завершённых случаях и у продолжающих болеть деменцией**Table 1. The average duration of stages of dementia in completed and on-going cases**

Группы / Groups Длительность (в годах) / duration (years)	Завершённые случаи / completed cases N1 = 217	Продолжающиеся случаи / on-going cases N2 = 2255
мягкая деменция / mild dementia	2,9±2,3 [0,5-16; Me 2]	3,8±4,3 [1- 12; Me 3]
умеренная деменция / moderate dementia	2,6±1,6 [0,5-9; Me 2]	3,6±2,4 [1,5— 9; Me 4]
тяжёлая деменция / severe dementia	1,5±1,0 [0,5-5; Me 1]	2,6±1,4 [1— 4,5; Me 2]

Таблица 2. Причины смерти в завершённых случаях деменции**Table 2. Causes of death in completed cases of dementia**

Причины смерти / Causes of death	абс	%
основное заболевание (тяжёлая/терминальная стадия) / severe/ terminal stage of dementia	91	41.9
инфаркт миокарда/сердечная недостаточность / myocardial infarction / heart failure	28	12.9
Пневмония / pneumonia	18	8.3
ОНМК / stroke	17	7.8
онкологическое заболевание / cancer	16	7.4
другие заболевания (ЧМТ, мезентериальный тромбоз и др.) / others (brain injury, mesenteric thrombosis and others)	19	8.8
неуточнённые заболевания / unspecified diseases	27	12.4
пропал без вести / missing	1	0.5

**Рис. 2. Распределение по тяжести деменции при первичном обращении и на момент смерти в когорте завершённых случаев****Fig. 2. Dementia severity in completed cases on the first visit and at the time of death**

виях домашнего ухода и реалии его осуществления членами семьи по существу наедине с больным родственником, страдающего деменцией, поднимает вопрос о практическом отсутствии помощи на дому этой категории больных и ухаживающим за ними лицам. Активный патронаж весьма ограничен регламентом преимущественно амбулаторной деятельности сотрудника Альцгеймеровского центра или врача психоневрологического диспансера. Неврологи, как правило, не принимают участия в больных с тяжёлой стадией деменции. Некоторые родственники больных деменцией склонны продолжать лекарственную терапию почти до терминальной стадии, но приходится признавать неопределённость врачебных установок в отношении целесообразности продолжения медикаментозного вмешательства. Хотя в большинстве случаев внимание акцентируется на уходе за прикованными к постели больными, вопросы неотложной врачебной помощи возникают, как известно, при нарушении глотания, возникновении необходимости в постоянном или временном зондовом кормлении. Как известно из практики длительного наблюдения за больными деменцией в АЦ, такая помощь оказывается только в рамках платных услуг и по разным причинам, финансовым и организационным, доступна в единичных случаях. Отсутствие как амбулаторной, так и стационарной хосписной помощи утяжеляет бремя деменции в семьях больных.

Обсуждение

Обсервационное исследование, проведенное с использованием проспективного наблюдения и катamnестической оценки на материале пациентов Альцгеймеровского центра, впервые обратившихся за 10 лет работы АЦ в период с 2007 по 2016 гг., дало представление о синдромально-нозологическом распределении заболеваний с когнитивным снижением разной степени выраженности — от мягкого когнитивного снижения до тяжёлой деменции. В диагностическом спектре оказались практически все деменции позднего возраста со значительным преобладанием деменции при всех видах болезни Альцгеймера.

Возможности длительного наблюдения позволили поместить в фокус исследования так называемые завершённые случаи болезни, то есть закончившиеся летальным исходом в этот период времени. Анализ этих 217 случаев (7.6%) показал среди них значительную долю (39%) деменций позднего возраста с наиболее короткими сроками дожития (БА с ранним началом, ЛВД, ДТЛ и сосудистая деменция), что соответствует результатам отечественных и зарубежных исследований [8, 19, 20, 10]. В единственном отечественном катamnестическом исследовании диспансерной когорты психически больных позднего возраста ежегодный риск смерти оказался наиболее высоким у пациентов с атрофическими заболеваниями [5].

Полученные данные о большей тяжести деменции при первичном обращении и относительном

увеличении доли мужчин в завершённых случаях совпадают с прогностическими оценками роли этих факторов при изучении показателей смертности в работах других авторов [18, 15].

В большинстве включённых в исследование завершённых случаев деменции причиной смерти признаны соматические заболевания, спектр которых не отличается от причин смерти лиц пожилого и старческого возраста, среди которых наиболее часты сердечно-сосудистые и церебрально-сосудистые заболевания, пневмония и онкологические болезни. В литературе приводятся данные о причинах смерти больных деменцией в учреждениях длительного пребывания или на основании соответствующих показателей в государственных регистрах смертности [14, 13, 12, 16, 17]. Несмотря на методические различия, результаты настоящего исследования вполне сопоставимы с результатами зарубежных исследований, проведенными в других условиях.

Полученные в исследовании данные свидетельствуют о том, что значительное число больных деменцией из когорты пациентов АЦ доживают до наступления не только тяжёлой, но и терминальной стадии. Нельзя не признать, что в этих случаях рассмотрение деменции как причины смерти, как это имеет место в регистрах смертности в других странах, требует своего обоснования при ранжировании в качестве первичной причины смерти. Дискуссионность и расхождения в подходах к решению этого вопроса в каждом отдельном случае влияют на различия в статистических показателях.

Особенности отечественной медицинской статистики, когда диагноз деменции далёк от точных формулировок, не позволяют провести сопоставление с официальными данными. [1]. Представляется, что проблема не ограничивается только вопросами статистики. Не менее важными являются вопросы оптимизации не только психиатрической, но и соматической помощи больным деменцией. Возможности ранней диагностики тяжёлых соматических заболеваний и объём лечебных мер нередко ограничиваются наличием диагноза деменции. Другой стороной вопроса является недостаточность или даже практическое отсутствие помощи членам семьи, ухаживающим за больными деменцией в конечной стадии заболевания.

Среди ограничений проведенного обсервационного исследования следует в первую очередь признать недостатки методики и вследствие этого лишь обзорный характер результатов, полученных при анализе завершённых случаев деменций различной нозологической принадлежности, с разными сроками наблюдения, ограниченными длительностью заболевания до наступления смерти. Другим ограничением явилась невозможность получения во всех случаях документированных сведений о причинах смерти, хотя достоверность катamnестической оценки состояния больных в последний период жизни не вызывала сомнений. Отсутствие полных сведений о 13% больных считается допустимым в катamnестических исследо-

ваниях, однако можно предположить определённое влияние этого факта на количественные показатели.

К преимуществам проделанной работы можно отнести то, что обсервационное исследование проведено на сплошном материале пациентов одного центра с едиными установками в методах диагностической оценки деменций, лечения и ведения больных с разными формами этих тяжёлых заболеваний. Мониторинг состояния больных осуществлялся благодаря возможностям длительного проспективного наблюдения, а установление постоянного контакта с ухаживающими лицами способствовало проведению катамнестической оценки на самых тяжёлых стадиях заболевания. В продолжение исследования могут ставиться задачи изучения разных нозологических классов деменций позднего возраста, различий в сроках дожития и показателей смертности при них и выявления факторов, влияющих на эти пока-

затели. Особый ракурс такого рода исследований представляет рассмотрение имеющихся в настоящее время возможностей терапевтического вмешательства при деменциях в отношении гипотетического воздействия на сроки дожития.

Заключение

Целостное представление о картине деменций позднего возраста, включая исходы этих до сих пор неизлечимых заболеваний, необходимо для создания регистров заболеваемости и получения научно обоснованных статистических показателей сроков дожития, смертности и причин смерти. Учёт этих данных по умолчанию необходим при оказании разных видов медико-социальной помощи больным деменцией и их семьям на всех этапах заболевания.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Литература / References

1. Ватолина М.А., Самородская И.В., Бойцов С.А. Смертность и потерянные годы жизни в результате болезни Альцгеймера в России. *Психиатрия*. 2014; 61(1):47-51 [Vatolina MA, Samorodskaya IV, Boytsov SA. Mortality and lost years of life as a result of Alzheimer's disease in Russia. *Psichiatriya*. 2014; 61(1):47-51. (in Russ.).]
2. Гаврилова С.И. Деменция В кн.: Руководство по гериатрической психиатрии. под ред. проф. С.И. Гавриловой. М.: МЕДпресс-информ; 2020:34-106 [Gavrilova S.I. Demenciya V kn.: Rukovodstvo po geriatricheskoj psichiatrii. pod red. prof. S.I. Gavrilovoj. M.: MEDprec-inform; 2020: 34-106. (In Russ.).]
3. Гаврилова С.И., Колыхалов И.В. Разработка стандарта терапии болезни Альцгеймера. Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 1:5-10. [Gavrilova SI, Kolyhalov IV. Development of the standard therapy of Alzheimer's disease. *Sovremennaya terapiya v psichiatrii i nevrologii*. 2012; 1:5-10. (In Russ.).]
4. Колыхалов И.В. Пути повышения эффективности терапии болезни Альцгеймера. *Психиатрия*. 2014; 1 (61):44-48. [Kolykhalov IV. The ways to improve the effectiveness of Alzheimer's disease treatment. *Psichiatriya*. 2014; 1(61):44-48. (in Russ.).]
5. Максимова Н.Е. Клинико-катамнестическое обследование диспансерной «когорты» психически больных позднего возраста. *Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова*. 2001; 101(4):53-54. [Maksimova NE. Clinical and follow-up examination of a dispensary "cohort" of late-mentally ill patients. *Zhurnal nevrologii i psichiatrii im. S.S. Korsakova*. 2001; 101(4):53-54. (in Russ.).]
6. Михайлова Н.М. Деменции позднего возраста: смертность и сроки дожития. *Психиатрия*. 2019; 17(2):54-67 [Mikhaylova NM. Dementia of Old Age: Mortality and Survival. *Psichiatriya*. 2019; 17(2):54-67. (in Russ.).] doi.org/10.30629/2618-6667-2019-17-2-54-67
7. Михайлова Н.М., Гаврилова С.И. Альцгеймеровский центр—инновационная модель амбулаторной помощи пожилым больным с когнитивными расстройствами и деменцией. *Психиатрия*. 2015; 3(67):42-51. [Mikhaylova NM, Gavrilova SI. Alzheimer's Disease Center: Innovation model of outpatient assistance for the elderly patients with cognitive disorders and dementia. *Psichiatriya*. 2015; 3(67):42-51. (in Russ.).]
8. Мищенко Т.С., Дмитриева Е.В. Сосудистая деменция: диагностика, лечение и профилактика. *Международный неврологический журнал*. 2006; 2(6):16-20. [Mishhenko TS, Dmitrieva EV. Sosudistaja demenciya: diagnostika, lechenie i profilaktika. *Mezhdunarodnyj nevrologicheskij zhurnal*. 2006; 2(6):16-20. (in Russ.).]
9. Незнанов Н.Г., Круглов Л.С. Методологические аспекты констатации болезни Альцгеймера в качестве причины смерти у пожилых. *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева*. 2019; 4-2:14-18. [Neznanov NG, Kruglov LS. Methodological aspects of constatacion of Alzheimer disease as a cause of death in the elderly. *Obozrenie psichiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva*. 2019; 4-2:14-18. (In Russ.).] doi: 10.31363/2313-7053-2019-4-2-14-18
10. Connors MH, Ames D, Boundy K, Clarnette R, Kurrle S, Mander A, Ward J, Woodward M, Brodaty H. Predictors of Mortality in Dementia: The PRIME Study. *Journal of Alzheimer's Disease*. 2016; 52(3):967-974. doi: 10.3233/jad-150946
11. Cummings JL, Isaacson RS, Schmitt FA, Velting DM. A practical algorithm for managing Alzheimer's

- er's disease: what, when, and why? *Ann Clin Transl Neurol*. 2015; 2(3):307-323. doi: 10.1002/acn3.166
12. Fitzpatrick A L, Kuller L H, Lopez O L, Kawas C H, Jaguste W. Survival following dementia onset: Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neurological Sciences*. 2005; 229:43-49. doi:10.1016/j.jns.2004.11.02
 13. Helmer C, Joly P, Letenneur L, Commenges D, Dartigues JF. Mortality with Dementia: Results from a French Prospective Community-based Cohort. *Am. J. Epidemiol.* 2001; 154(7): 642-648. doi: 10.1093/aje/154.7.642
 14. Kay DWK, Forster DP, Newens AJ. Long-term survival, place of death, and death certification in clinically diagnosed pre-senile dementia in northern England: Follow-up after 8-12 years. *BJP*. 2000; 177:156-162. doi: 10.1192/bjp.177.2.156
 15. Modrego PJ, Lobo A. Determinants of Progression and Mortality in Alzheimer's disease: A Systematic Review. *Neuropsychiatry (London)*. 2018; 8(5):1465-1475. doi: 0.4172/Neuropsychiatry.1000479
 16. Savva GM, Wharton SB, Ince PG, Forster G, Matthews FE, Brayne C; Medical Research Council Cognitive Function and Ageing Study. Age, neuro-pathology and dementia. *New England Journal of Medicine*. 2009; 360(22):2302-2309. doi: 10.1056/NEJMoa0806142
 17. Schiltz NK, Warner DE, Sun J, Smyth KA, Gravenstein S, Stange KC, Koroukian SM. The Influence of Multimorbidity on Leading Causes of Death in Older Adults With Cognitive Impairment. *J Aging Health*. 2019; 31(6):1025-1042. doi: 10.1177/0898264317751946
 18. Staekenborg SS, Pijnenburg YA, Lemstra AW, Scheltens P, Vd Flier WM. Dementia and Rapid Mortality: Who is at Risk? *J Alzheimers Dis*. 2016; 53(1):135-142. doi: 10.3233/JAD-151063
 19. Steenland K, Macneil J, Seals R, Levey A. Factor Affecting Survival of Patients with Neurodegenerative Diseases. *Neuroepidemiology*. 2010; 35:28-35 doi:10.1159/000306055
 20. Zekry D, Herrmann FR, Graf CE, Giannelli S, Michel JP, Gold G, Krause KH. Mild cognitive impairment, degenerative and vascular dementia — hospital, short- and long-term mortality in the oldest old. *Aging Clin. Exp. Res*. 2011; 23(1):60-66. doi: 10.1007/BF03324953

Сведения об авторах

Михайлова Наталия Михайловна — доктор медицинских наук, ведущий научный сотрудник, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва. E-mail: MikhaylovaNM@yandex.ru

Соколова Ольга Николаевна — кандидат медицинских наук, врач-психиатр, ФГБНУ «Научный центр психического здоровья», Москва. E-mail: o.sokolova@inbox.ru

Метакогнитивное функционирование больных параноидной шизофренией сквозь призму эмоционального интеллекта: связь с когнитивным дефицитом, клиническими проявлениями, социальным функционированием и качеством жизни

Софронов А. Г.^{1,2}, Трусова А.В.^{3,4}, Гетманенко Я.А.^{2,3}, Добровольская А.Е.^{1,2}, Гвоздецкий А.Н.³

¹Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова;

²СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова»;

³Санкт-Петербургский государственный университет;

⁴Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева

Резюме. Метакогнитивное функционирование лежит в основе представлений индивида о своей способности выстраивать отношения с другими людьми и управлять собственным социальным поведением. Ухудшение метакогнитивного функционирования у больных шизофренией, предположительно обусловленное нейрокогнитивным дефицитом и другими проявлениями заболевания, вероятно, способствует ухудшению социального функционирования и качества жизни. Цель исследования состояла в оценке метакогнитивного функционирования (МФ) больных параноидной шизофренией, операционализированного как когнитивная способность к пониманию своих и чужих эмоций, и в изучении связи социального функционирования (СФ) и качества жизни (КЖ), а также в установлении логических отношений между МФ, клиническими показателями и социально-демографическими характеристиками больных шизофренией.

В выборке из 300 больных параноидной шизофренией (возраст от 18 до 50 лет, продолжительность заболевания не менее 5 лет, общий балл по шкале PANSS менее 120) МФ оценивалось с помощью теста эмоционального интеллекта Люиса (ЭМИн) и теста субъективной оценки межличностных отношений (СОМО). Когнитивный дефицит был верифицирован с помощью стандартизованной батареи Краткой оценки когнитивного функционирования при шизофрении (BACS). Показатели, полученные с помощью опросника качества жизни ВОЗ для больных шизофренией (КЖ-СМ) и шкалы социального функционирования (PSP), были использованы для создания интегрального показателя, комплексно оценивающего СФ и КЖ больных шизофренией. Были установлены достоверные ассоциации этого показателя с данными, полученными с помощью методик ЭМИн ($p < 0,05$), СОМО ($p < 0,001$), шкалы PSP, опросника КЖ-СМ, шкал BACS и PANSS, а также с рядом клинико-динамических и социально-демографических характеристик. Получены значимые взаимосвязи между параметрами МФ, СФ и КЖ, а также установлены логические отношения между МФ, нейрокогнитивным дефицитом и другими клиническими проявлениями шизофрении.

Ключевые слова: шизофрения, когнитивный дефицит, метакогнитивное функционирование, метакогнитивный дефицит, качество жизни, социальное функционирование, эмоциональный интеллект.

Исследование выполнено в рамках реализации научного проекта при поддержке РФФИ № 17-29-02173 «Оценка влияния средовых патопластических факторов на клинические проявления шизофрении с учетом генотипа пациента». Проведение исследования одобрено на заседании локального этического комитета ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И. И. Мечникова 04.04.2018 в 14:00.

The metacognitive functioning of patients with paranoid schizophrenia through the prism of emotional intelligence: a connection with cognitive deficit, clinical manifestations, social functioning and quality of life

Soifronov A. G.^{1,2}, Dobrovolskaya A. E.^{1,2}, Trusova A. V.^{3,4}, Getmanenko I. A.^{2,3}, Gvozdetckii A. N.³

¹North-western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia,

²St. Petersburg Psychiatric Hospital No 3 named after I.I. Skvortsov—Stepanov,

³Saint Petersburg State University,

⁴V.M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology

Summary. Metacognitive functioning is the basis of the individual's ideas about his ability to build relationships with other people and manage own's social behavior. Deterioration of metacognitive functioning in schizophrenia patients, presumably due to neurocognitive deficiency and other manifestations of the disease, probably contributes to disruptions of social functioning and quality of life. The aim of this study was to assess the metacognitive functioning (MF) of patients with paranoid schizophrenia, operationalized as a cognitive ability to understand their own and other people's emotions, and to explore the connection between social functioning (SF) and quality of life (QOL), as well as to establish logical relationships between MF with

clinical indicators and socio-demographic characteristics of patients. In a sample of 300 patients with paranoid schizophrenia (age from 18 to 50 years, disease duration of at least 5 years, a total PANSS score of less than 120), MF was assessed using the Lyusin emotional intelligence test (EmIn) and the subjective assessment of interpersonal relationships (SOMO) test. Cognitive deficit was verified using a standardized battery of a Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia (BACS). The indicators obtained using the quality of life questionnaire for schizophrenia patients (QOL-SM) and the social functioning scale (PSP) were used to create an integrated indicator that comprehensively assesses SF and QOL of schizophrenia patients (Factor B). Reliable associations of this factor with indicators obtained using the Emin method ($p < 0.05$), SOMO ($p < 0.001$), the PSP scale, the QOL-SM questionnaire, the BACS and PANSS scales, and also with a number of clinical-dynamic and socio-demographic characteristics were established. Significant relationships between the parameters of MF, SF and QOL were obtained, and logical relationships between MF, neurocognitive deficiency and other clinical manifestations of schizophrenia were established.

Key words: schizophrenia, neurocognitive deficit, metacognitive functioning, metacognitive deficit, quality of life, social functioning, emotional intelligence.

Социальное функционирование (СФ) пациентов с шизофренией является одним из наиболее значимых критериев функционального исхода заболевания, его прогноза и качества ремиссии. Под социальным функционированием понимаются возможности пациента к поддержанию адекватных межличностных контактов, социально-полезной деятельности и самообслуживанию, определяющие степень его самостоятельности [12]. В современных исследованиях шизофрении все большее внимание уделяется роли психологических факторов в оценке течения заболевания и возможностей социальной адаптации пациента.

Значительное количество работ, посвященных поискам коррелятов СФ пациентов, сосредоточено вокруг оценки нейрокогнитивного дефицита. В таких исследованиях было установлено, что позитивные симптомы шизофрении не связаны с когнитивным дефицитом [36], однако, были обнаружены существенные связи между негативными симптомами и дефицитом памяти, беглостью речи, исполнительными функциями и скоростью обработки информации [21]. На данный момент общепринятой является точка зрения, согласно которой дефицит когнитивного функционирования при шизофрении носит преимущественно генерализованный, гетерогенный характер, однако, наибольшая его выраженность проявляется в следующем ряде функций: эпизодическая память; скорость обработки информации; вербальная беглость; внимание; исполнительные функции; рабочая память [37; 2].

Современная модель шизофрении относит когнитивные дисфункции к «третьей ключевой группе» симптомов, наряду с негативной и позитивной симптоматикой [27]. Несмотря на широкую представленность темы нейрокогнитивного дефицита в современных исследованиях шизофрении, его роль в СФ полностью не определена в виду того, что выраженность специфических нарушений у конкретного пациента не является статичной и, по данным исследований, служит отражением широкого спектра факторов — от структурных аномалий головного мозга до актуального психического состояния пациента [32].

Цель комплексного лечения и реабилитации при шизофрении состоит не только в редукции

симптомов и расширении адаптационных возможностей, но и в улучшении КЖ пациентов. Существует точка зрения, согласно которой между клиническими проявлениями болезни, когнитивным функционированием и КЖ существует определенная связь, но степень, в которой каждое из этих измерений способствует изменению КЖ и определяет СФ, неясна, т.к. определение этих отношений оказалось сложной задачей [28]. Современные исследования КЖ пациентов с шизофренией широко представлены в литературе. Показано, что КЖ пациентов обнаруживает связь с целым рядом факторов: выраженностью симптоматики, длительностью периода между появлением симптомов острого психотического состояния и получением терапии [39], отсутствием рецидивов, повлекших госпитализацию в течение 5 последних лет, наличием работы, удовлетворенностью имеющейся социальной поддержкой [17], выраженностью депрессивных расстройств и нейрокогнитивного дефицита [24].

Концепт КЖ предполагает объединение субъективных и объективных измерений, при этом оценка каждого из них может представлять определенные затруднения для людей с шизофренией в силу характерных нарушений эмоциональной, мотивационно-волевой и мыслительной сфер, которые могут оказывать значимое влияние на результаты субъективной оценки пациентом своей жизненной ситуации. Объективное измерение КЖ должно включать в себя оценки повседневного функционирования и деятельности, при этом пациенты с шизофренией в этих оценках также не всегда могут быть точны [11]. Кроме того, недостаточно изучена взаимосвязь между показателями собственно КЖ и СФ. В аналитическом исследовании A. Nevarez-Flores и соавт. [33] поиск корреляций между показателями СФ и КЖ проводился с учетом существования различных методик по их оценке. Корреляция СФ между объективными показателями КЖ была сильнее, чем с его субъективными оценками. Авторы считают, что СФ, будучи связанным с негативными симптомами шизофрении, является предиктором КЖ. Несоответствие между оценками СФ и удовлетворенности психосоциальным статусом способствует усилению социальной дезадаптации. G. vanRooijen и соавт. [38] построили математическую модель, со-

гласно которой непосредственное влияние на КЖ больных шизофренией оказывает депрессия, в то время как симптомы собственно шизофренического спектра влияют на КЖ опосредованно, через изменения СФ. По мнению D. Fulford и соавт. [16], СФ только обеспечивает необходимые условия для успешности социальных коммуникаций больных. Однако, малое количество и низкое качество межличностных коммуникаций в совокупности с выраженными симптомами заболевания негативно влияют на качество лечения и реабилитации больных шизофренией [9, 20]. Т. Halverson и соавт. [18] были изучены связи между нарушениями СФ, показателями когнитивных функций и социального познания при расстройствах шизофренического спектра. Было установлено, что социальное познание объясняет более значимые различия в функционировании, чем когнитивные нарушения, однако, значительная доля этих различий осталась необъясненной. При этом другие авторы приводят аргументы в пользу того, что вмешательства, направленные на улучшение когнитивного функционирования и социального познания, могут улучшить СФ пациентов [19].

Очевидная недостаточность концепта когнитивного дефицита при объяснении затруднений, возникающих у больных шизофренией при работе с социальными стимулами, привела к концептуализации феномена «социального когнитивного» или «метакогнитивного» функционирования, которое определяется как способность индивида выстраивать представления об отношениях между собой и другими и гибко использовать эти представления для управления социальным поведением [7]. На данный момент накопленные данные о дефицитах метакогнитивного функционирования (МФ) и связанного с ним социального функционирования при шизофрении могут быть интегрированы в понятие эмоционального интеллекта, как когнитивной способности к пониманию своих и чужих эмоций [4].

Настоящее исследование направлено на преодоление ряда методологических затруднений в квалификации установленных отношений между основными клиническими проявлениями шизофрении, КЖ, СФ и МФ. При этом остаются неразработанными вопросы о роли метакогнитивного дефицита в снижении СФ и КЖ, а также о его связи с когнитивными нарушениями и негативными симптомами заболевания [3]. Другими словами, следует получить ответ: могут или нет, показатели МФ рассматриваться в качестве верифицированных производных от основных клинических проявлений шизофрении, или метакогнитивный дефицит является всего лишь одной из характеристик социального поведения, или особенностью коммуникаций больных. От ответов на эти вопросы будет зависеть квалификация метакогнитивного дефицита в отношении его влияния на СФ и КЖ. Стремление одновременно отразить объективно верифицируемое клиницистами СФ и субъективно оцениваемое больными КЖ привело нас к разработке конструкта, дающего воз-

можность интегрально оценить СФ и КЖ во взаимосвязи с МФ, клиническими показателями и социально-демографическими характеристиками больных шизофренией.

Материалы и методы исследования

Для настоящей работы было обследовано 300 пациентов, имеющих верифицированный диагноз «Шизофрения, параноидная форма» (F20.0), находящихся в возрасте от 18-ти до 50-ти лет, имеющих документально зафиксированную длительность психических нарушений не менее 5 лет. Исключались из набора пациенты, пребывающие в остром психотическом состоянии (PANSS>120), имеющие сопутствующую соматическую патологию, затрудняющую повседневное функционирование, а так же пациенты, получающие интенсивную антипсихотическую терапию. В выборку вошло 245 пациентов, находящихся на этапе стационарирования вследствие рецидива заболевания и 55 — получавших на момент осмотра амбулаторную психиатрическую помощь. Верификация диагноза производилась с помощью структурированного клинического интервью для DSM 5 (Structured clinical interview for DSM-5, Clinical Trials Version, SCID-5-CT). В ходе исследования фиксировались основные клинико-анамnestические и социально-демографические параметры и использовались следующие методы: Шкала позитивной и негативной симптоматики «PANSS» [22]; Опросник качества жизни ВОЗ — специальный модуль для больных шизофренией «ВОЗ КЖ-СМ» [5]; Шкала социально-ориентированного и социального функционирования «PSP» [30]; Шкала краткой оценки когнитивных функций у пациентов с шизофренией «BACS» [23, 6]; Тест эмоционального интеллекта Люиса «ЭмИн» [4]; Субъективная оценка межличностных отношений «СОМО» [1].

Категориальные переменные описывались абсолютным значением и долей от целого — n (%), непрерывные переменные — средним и стандартным отклонением ($M \pm SD$), дискретные и порядковые переменные — медианой, 1-3 квартилями — $Me[IQR]$. Вычисление латентного фактора осуществлялось при помощи пакета Gifi [29, 14]. Полученный латентный фактор — общий исчисляемый показатель, содержащий интегральную оценку КЖ и СФ, в нашем исследовании был назван — «Фактор бремени болезни» (фактор «Б»). Для оценки связи между полученным фактором и интервально-шкальными оценками использовался коэффициент корреляции Спирмена (r). Нулевые гипотезы отклонялись при $p < 0,05$. Расчёты проводились на языке программирования R v3.6.3 [35].

Результаты исследования

Выборка настоящего исследования характеризовалась равномерным распределением пациентов по гендерному признаку: 149 (49,7%) женщин и

151 (50,3%) мужчин. В выборке преобладали пациенты, имеющие высшее (89 человек, 29,7%) и среднее специальное образование (90 человек, 30%); неоконченное высшее имел 61 пациент или 20,3% от общего числа наблюдений, 6 человек (2%) имели только начальное образование. Процент работающих пациентов — 12,3%, работающих со сниженной квалификацией — 21 (7%), большинство обследованных пациентов не работали (93, 31%), 134 человека имели инвалидность (44,7%). Абсолютное большинство пациентов никогда не состояли в браке — 218 человек или 72,7%; в браке находились 28 пациентов (9,3%), в разводе — 50 (16,7%). Совместно с родственниками проживали 229 пациентов (76,3%), самостоятельно — 71 (23,7%). О наличии у них детей сообщили 73 пациента или 24,3% от выборки.

Описательные характеристики исследуемой выборки представлены в Табл. 1.

Таким образом, средний возраст пациентов, принявших участие в исследовании — 35,9 лет, при средней давности заболевания в 12 лет. Максимальная выраженность психопатологических симптомов по данным шкалы PANSS не превышала заявленные в критериях включения/исключения 120 баллов.

В данном исследовании был предложен и применен общий исчисляемый показатель, включающий в себя интегральную оценку КЖ и СФ пациентов. Основываясь на данных содержательного анализа шкал, новый исчисляемый показатель нами был назван «Фактор бремени болезни» (Фактор «Б»). Главная компонента, численно равная Фактору «Б», характеризовала 61,4% дисперсии.

На втором этапе статистического анализа проверялись гипотезы о связи Фактора «Б» с клиническими, социально-демографическими и психологическими характеристиками участников исследования. В результате были обнаружены достоверные ассоциации с возрастом ($p=0,001$), временем манифеста заболевания ($p<0,001$), обращении за психиатрической помощью ($p<0,001$) и постановки диагноза ($p<0,001$); суммарной длительностью госпитализаций в стационар за последние 12 месяцев ($p=0,022$), а также с показателями: «Позитивные симптомы» ($p<0,001$), «Негативные симптомы» ($p<0,001$), «Другие симптомы» ($p<0,001$), «Композитный индекс» ($p<0,001$), «Общий» ($p<0,001$) шкалы PANSS.

Для психологического блока методик достоверные ассоциации были установлены между «Фактором Б» и всеми субшкалами методики, направленной на оценку эмоционального интеллекта пациентов ЭмИн ($p<0,05$), равно как и со всеми шкалами методики оценки нейрокогнитивного дефицита BACS ($p<0,05$), аналогичные устойчивые ассоциации были обнаружены со шкалами опросника «Субъективная оценка межличностных отношений» СОМО ($p<0,001$).

Обсуждение результатов исследования

Целью настоящего исследования было изучение связи между метакогнитивным функциони-

рованием (МФ), социальным функционированием (СФ), качеством жизни (КЖ), когнитивным функционированием и клиническими симптомами больных шизофренией. Участники исследования продемонстрировали когнитивную дефицитарность по всем шкалам методики BACS, при этом хуже всего пациенты справлялись с заданиями субтеста «Башня Лондона», наиболее высокая результативность обнаружена в «Моторном тесте с фишками». Медианное значение социального функционирования пациентов располагалось в диапазоне умеренно выраженных нарушений, качества жизни — в зоне средних значений.

Предложенный исчисляемый интегральный показатель (Фактор «Б») одновременно устойчиво объединяет в себе как объективные фиксируемые клиницистами показатели нарушений социального функционирования пациентов, так и субъективную сторону их переживаний, связанных с состоянием психического здоровья. Фактор «Б» имеет высокую объяснительную способность относительно взятых по отдельности показателей КЖ и СФ пациентов, что объясняется расширением числа интегрированных в его состав факторов. Он включает в себя нарушения в сферах социально-полезной деятельности, самообслуживания, межличностного взаимодействия и неадаптивного опасного поведения, а также субъективную удовлетворенность пациента следующими аспектами: возможностью испытывать положительные эмоции, состоянием своих познавательных функций, способностью к выполнению повседневных и рабочих обязанностей, личными отношениями с окружающими, качеством практической социальной поддержки, возможностью для отдыха и развлечений, способностями ориентировки в себе, окружающей действительности, самоконтроля и самопомощи; так же оценке пациентом подлежит выраженность переживаемых негативных эмоций и собственной эмоциональной неадекватности.

О высокой объяснительной способности полученного Фактора «Б», в первую очередь, позволяют судить установленные в ходе анализа его устойчивые ассоциации с объективными клиническими характеристиками заболевания, которые, по данным других исследований, тесно связаны с неблагоприятным прогнозом заболевания и увеличением его тяжести. Сюда относятся более старший возраст, большая продолжительность заболевания, увеличенная длительность госпитализаций в стационар и большая их частота [31; 8]. Другим фактом, выступающим в поддержку валидности фактора «Б», служит его обнаруженная статистически достоверная связь с выраженностью симптомов психического заболевания, оцененной по шкале PANSS, что также соотносится с данными научных исследований, подтверждающих связи выраженности симптоматики с качеством жизни и социальным функционированием пациентов [15].

Достоверные ассоциации обнаружены также между Фактором «Б» и выраженностью нейроког-

Таблица 1. Описательная статистика количественных переменных
Table 1. Descriptive statistics of quantitative variables

Показатель	Mean (SD)	Median [q1;q3]	Min/max
BACS. Вербальное научение	35,2(11,6)	35,0[27,0;43,0]	3,0/71,0
BACS. Оперативная память	24,4(12,5)	22,0[15,0;33,0]	-5,0/64,0
BACS. Моторные навыки	39,9(19,3)	39,0[24,8;54,0]	-1,0/94,0
BACS. Беглость речи	38,9(13,4)	38,0[29,8;48,0]	6,0/80,0
BACS. Шифровка	31,4(12,6)	31,0[23,8;40,0]	-3,0/69,0
BACS. Башня Лондона	26,2(16,7)	21,0[13,0;42,0]	-25,0/68,0
BACS. Композитный	-2,7(1,7)	-2,6[-3,7;-1,5]	-8,4/2,1
BACS. Общий	23,2(16,3)	24,0[13,0;35,2]	-34,0/58,0
КЖ.СМ. Общий балл	188,1(36,0)	186,0[166,0;212,2]	88,0/278,0
PSP	56,7(15,1)	59,0[45,0;69,0]	21,0/90,0
Возраст	35,9(10,1)	34,0[28,0;42,0]	18,0/69,0
Давность манифеста	12,0(8,7)	9,0[6,0;18,0]	0,0/41,0
Общее количество госпитализаций	6,0(6,3)	4,0[2,0;8,0]	1,0/35,0
Длительность госпитализаций за 12 мес.	48,9(53,5)	36,0[23,0;60,0]	0,0/365,0
PANSS. Позитивные симптомы	15,0(5,2)	14,0[11,0;18,0]	7,0/34,0
PANSS. Негативные симптомы	21,7(6,4)	21,0[17,0;27,0]	10,0/41,0
PANSS. Композитный индекс	-6,7(4,9)	-7,0[-10,0;-4,0]	-22,0/11,0
PANSS. Другие симптомы	32,9(7,2)	33,0[27,8;37,0]	17,0/60,0
PANSS. Общий балл	69,7(16,3)	69,0[57,0;81,0]	40,0/120,0
ЭМИН. Межличностный ЭИ	36,6(9,3)	37,0[31,0;42,0]	7,0/60,0
ЭМИН. Понимание чужих эмоций	20,7(6,3)	20,0[17,0;25,0]	1,0/36,0
ЭМИН. Управление чужими эмоциями	15,9(3,9)	16,0[14,0;19,0]	3,0/28,0
ЭМИН. Внутриличностный ЭИ	41,8(10,4)	41,0[35,0;49,0]	13,0/71,0
ЭМИН. Понимание своих эмоций	17,8(5,7)	17,0[14,0;22,0]	2,0/30,0
ЭМИН. Управление своими эмоциями	12,8(4,0)	13,0[10,0;16,0]	2,0/21,0
ЭМИН. Контрольэкспрессии	11,2(2,9)	11,0[9,0;13,0]	3,0/20,0
ЭМИН. Управлениеэмоциями	39,9(9,0)	39,0[34,0;45,0]	9,0/66,0
ЭМИН. Пониманиеэмоций	38,6(10,6)	38,0[32,0;45,0]	4,0/65,0
ЭМИН. Общий балл	78,4(18,2)	78,0[67,0;89,2]	22,0/130,0
СОМО. Напряженность отношений	5,0(1,9)	5,0[4,0;6,0]	1,0/10,0
СОМО. Отчужденность	5,5(2,0)	5,0[4,0;7,0]	1,0/10,0
СОМО. Конфликтность	4,9(1,6)	5,0[4,0;6,0]	1,0/9,0
СОМО. Агрессия	4,7(1,8)	5,0[3,8;6,0]	1,0/19,0
СОМО. Индекс дисгармоничных отношений	4,6(1,9)	5,0[3,0;6,0]	1,0/9,0

Примечание: Mean — среднее арифметическое; SD — стандартное отклонение; Median — медиана; q1, q3 — 25 и 75 процентиль; min/max — минимальное и максимальное значения.

Note: Mean — arithmetic mean; SD — standard deviation; Median — median; q1, q3 — 25 and 75 percentile; min / max — minimum and maximum values.

Таблица 2. Результаты корреляционного анализа исследуемых переменных с «Фактором Б»
Table 2. The results of the correlation analysis of the variables with «Factor B»

Показатель	r	p	Показатель	r	p
BACS			СОМО		
Вербальное научение	0,21	<0,001	Напряженность отношений	-0,33	<0,001
Оперативная память	0,12	0,037	Отчужденность в отношениях	-0,27	<0,001
Моторные навыки	0,20	<0,001	Конфликтность в отношениях	-0,25	<0,001
Беглость речи	0,30	<0,001	Агрессия в отношениях	-0,22	<0,001
Шифровка	0,29	<0,001	Индекс дисгармоничности отношений	-0,26	<0,001
Башня Лондона	0,15	0,014	ЭмИн		
Композитный балл	0,29	<0,001	Межличностный ЭИ	0,50	<0,001
Общий балл	0,28	<0,001	Понимание чужих эмоций	0,46	<0,001
PANSS			Управление чужими эмоциями	0,46	<0,001
Позитивные симптомы	-0,21	<0,001	Внутриличностный ЭИ	0,50	<0,001
Негативные симптомы	-0,33	<0,001	Понимание своих эмоций	0,43	<0,001
Композитный индекс	0,21	<0,001	Управление своими эмоциями	0,53	<0,001
			Контроль экспрессии	0,14	0,016
Другие симптомы	-0,31	<0,001	Управление эмоциями	0,51	<0,001
			Понимание эмоций	0,50	<0,001
Общий балл	-0,32	<0,001	Общий ЭИ	0,54	<0,001
Общие характеристики				r	p
Возраст				-0,26	0,001
Время постановки диагноза				-0,23	<0,001
Время манифеста симптомов				-0,29	<0,001
Количество госпитализаций в стационар				-0,27	<0,001
Длительность госпитализаций в стационар (12 мес.)				-0,14	0,022

Примечание: BACS — Шкала краткой оценки когнитивного дефицита при шизофрении, PANSS — Шкала оценки позитивных и негативных синдромов, СОМО — опросник «Субъективная оценка межличностных отношений», ЭмИн — тест эмоционального интеллекта ЭмИн, r — коэффициент корреляции Спирмена, p — вероятность ошибки первого рода.

Note: BACS — Scale for a brief assessment of cognitive deficit in schizophrenia, PANSS — Scale for assessing positive and negative syndromes, SOMO — questionnaire «Subjective assessment of interpersonal relationships», Emin — emotional intelligence test Emin, r — Spearman correlation coefficient, p — p-value.

нитивного дефицита пациента как по отдельным субтестам методики BACS, так и по суммарным и композитным значениям. Находясь в согласии с полученными данными, предыдущие исследования показывали, что выраженность когнитивных нарушений при шизофрении достоверно связана со снижением социально-коммуникативных навыков, низким уровнем трудоустройства, социальной отгороженностью, сужением круга контактов [26]. Полученные в настоящем исследовании результаты поддерживают данные предыдущих исследований, демонстрирующих значимую положительную корреляцию между когнитивным функционированием и качеством жизни [36]. При изучении уникальных взаимоотношений между

областями когнитивного функционирования, социальным функционированием и качеством жизни было обнаружено, что оперативная память и исполнительные функции (Башня Лондона) имели наименьшую связь с фактором «Б».

Как уже было упомянуто, когнитивный дефицит является одной из центральных мишеней современных научных исследований в клинике шизофрении. При этом отсутствие единого взгляда на характер и иерархию имеющихся нарушений, а также на их положение в структуре заболевания приводит исследователей к необходимости усложнения подходов и процедур его измерения, в ходе которых были обнаружены специфические затруднения, возникающие у больных ши-

зофренией при работе с социальными стимулами. Данные феномены получили название «социальные когнитивные» или «метакогнитивные» функции, определяющиеся как способности индивида выстраивать представления об отношениях между собой и окружающими и гибко использовать имеющиеся данные для управления социальным поведением [7].

По результатам настоящего исследования можно сделать вывод относительно оценки состояния метакогнитивных функций пациента, используя данные, полученные по методике ЭМИн. Этот психодиагностический инструмент, по имеющейся на момент организации исследования информации, ранее не применялся в клинике эндогенных психозов, однако, он имеет высокую валидность, внутреннюю согласованность, оригинальную структуру и относительную компактность. Проведенный математико-статистический анализ показал достоверные ассоциации между Фактором «Б» и всеми шкалами опросника ЭМИн, за исключением шкалы «Контроль экспрессии». Отсутствие убедительных ассоциаций в данном случае представляется вполне закономерным, учитывая низкий коэффициент Кронбаха для данной шкалы, приведенный в статье, посвященной валидации методики, и признанный самим автором неудовлетворительным [4].

Полученные данные о связи абсолютного большинства шкал опросника ЭМИн с Фактором «Б» позволяют сделать вывод о значимой роли нарушений метакогнитивных функций в способности пациентов к социальной адаптации и в качестве их жизни. Исходя из определений основных шкал опросника, шкала «Межличностный эмоциональный интеллект (ЭИ)» понимается как способность к пониманию эмоций других людей и управлению ими. Недоразвитие или регресс данных способностей может находить свое проявление в части интегрированных в Фактор «Б» показателей: низкой удовлетворенности личными отношениями, трудностях выполнения рабочих обязанностей, дезадаптивном социальном поведении. Внутриличностный ЭИ определяется как способность индивида к пониманию собственных эмоций и управлению ими. Специфические нарушения в данной сфере, в свою очередь, могут оказывать негативное влияние на возможности пациента к самоконтролю, самопомощи, отвлечения от негативных переживаний, ощущении собственной эмоциональной неадекватности, обеспечивающих низкий уровень социальной включенности, численные выражения которых также интегрированы в общий Фактор «Б». В ходе работы также были обнаружены достоверные ассоциации между агрессивностью, отчужденностью, конфликтностью и напряженностью отношений пациента с окружающими (тест СОМО) и Фактором «Б». Указанные связи могут быть как следствием характерных психопатологических нарушений, нейро- и метакогнитивного дефицита, так и отражением «обратной» стороны заболевания: исследования, проведенные в клинике шизофрении, давно указыва-

ют на связь неблагоприятных семейных взаимоотношений с увеличением числа психогенно обусловленных рецидивов и снижением адаптационных возможностей пациента [13]. В данной связи мы рассматриваем возможность выборочного исследования характеристик социальной сети пациентов, а также индивидуально-личностных особенностей лиц из ближайшего социального окружения больных для уточнения роли их вклада в исследуемые соотношения.

В целом, несмотря на многочисленность имеющихся данных о дефицитах социального познания при шизофрении и существование различных объяснительных концепций, вопросы о самостоятельности положения данных нарушений или их связанности с более общим фактором нейрокогнитивных дисфункций при шизофрении и их мозговой локализации остаются не вполне методологически разрешенными [7]. Существующие исследования, построенные с использованием методов математического моделирования, демонстрируют различные соотношения между указанными факторами. К примеру, модель T. Quinlan et. al., (2014) демонстрирует следующую связь между факторами: нейрокогнитивный дефицит — нарушенные когнитивные схемы — негативные симптомы — социальное функционирование [34]. Другая модель утверждает, что нарушения социальных когниций является фактором, устанавливающим связь между нейрокогнитивным дефицитом и выраженностью симптомов заболевания [25]. Однако данные различных исследований серьезно разнятся. Если говорить в целом, то в разных работах роли когнитивных и метакогнитивных нарушений в ухудшении социального функционирования пациентов отводится примерно от 20-60%. Другими «некогнитивными» факторами, связанными с нарушениями возможности социальной адаптации пациентов, являются: выраженность симптомов, волевые нарушения, уровень дистресса, социальные установки, неблагоприятные семейные отношения [10; 13]. В предложенной нами модели исчисляемый показатель, интегрально оценивающий СФ и КЖ, имеет достоверные сильные связи как с основными клиническими показателями шизофрении, так и с показателями МФ, что позволяет указать на существование логических соотношений между изучаемыми феноменами. Можно допустить, что при шизофрении негативные и когнитивные нарушения являются предиктором метакогнитивного дефицита, при этом метакогнитивный дефицит может сам оказывать прямое отрицательное влияние на СФ и КЖ.

Заключение

Рассматривая настоящее исследование в более широком контексте реабилитационного потенциала при шизофрении, полученные результаты дают основания предполагать, что улучшение состояния когнитивных функций и межличностных отношений может быть связано с улучшением качества жизни и социального функциониро-

вания. Включение в программу стандартного лечения индивидуализированных тренингов когнитивной ремедиации и проведение работы с родственниками и близкими больных с целью улучшения их межличностных отношений позволяет получить определенные преимущества и оптимизировать лечебный процесс.

Дальнейшим этапом нашей работы будет являться разработка математической модели взаи-

мовливания переменных по отношению к предложенному нами исчисляемому показателю Фактору «Б», имеющему высокую объяснительную способность. Методика исчисления показателя рассматривается нами как перспективный диагностический инструментарий, позволяющий квалифицировать реабилитационный потенциал пациента и/или прогнозировать функциональный исход заболевания.

Литература/ References

1. Духновский С.В. Субъективная оценка межличностных отношений. Руководство по применению. СПб.: ООО Издательство «Речь». 2006. [Duhnovskij S.V. Subjektivnaja ocenka mezhl ichnostnyh otnoshenij. Rukovodstvo po primeneniju. SPb.: ООО Izdatel'stvo «Rech'». 2006. (in Russ.).]
2. Карякина М.В., Шмуклер А.Б. Кластерный анализ нейрокогнитивных нарушений при шизофрении и расстройствах шизофренического спектра. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2020; 1:45-51. [Karjakina MV, Shmukler AB. Neurocognitive impairments in patients with schizophrenia and schizophrenia spectrum disorders: cluster analysis results. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva. 2020; 1:45-51. (in Russ.).]. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2020-1-45-51>
3. Лутова Н.Б., Вид В.Д. Современная дилемма терапии шизофрении: нейрокогниции и социальные когниции. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019;(3):3-9. [Lutova NB, Wied VD. Modern dilemma in the therapy of the schizophrenia: neurocognition and social cognition. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii im. V.M. Behtereva. 2019; 3:3-9. (In Russ.).]. <https://doi.org/10.31363/2313-7053-2019-3-3-9>
4. Люсин Д.В. Опросник на эмоциональный интеллект ЭМИн: новые психометрические данные. Социальный и эмоциональный интеллект: от моделей к измерениям. Под ред. Д.В. Люсина, Д.В. Ушакова. М.: Институт психологии РАН. 2009; 264–278. [Ljusin D.V. Oprosnik na emocional'nyj intellekt EmIn: novye psihometricheskie dannye. Social'nyj i emocional'nyj intellekt: ot modelej k izmerenijam. Pod red. D.V. Ljusina, D.V. Ushakova. M.: Institutpsihologii RAN. 2009; 264—278. (in Russ.).]
5. Масловский С.Ю., Козловский В.Л. Измерение качества жизни больных шизофренией при проведении поддерживающей терапии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2009; 3:29-32. [Maslovskii SY, Kozlovskii VL. Measuring the quality of life of patients with schizophrenia during supportive therapy. Obozrenie psikiatrii i meditsinskoj psihologii im. V. M. Bekhtereva. 2009; 3:29-32. (in Russ.).]
6. Саркисян Г.Р., Гурович И.Я., Киф Р.С. Нормативные данные для российской популяции и стандартизация шкалы «Краткая оценка когнитивных функций у пациентов с шизофренией» (BACS). Социальная и клиническая психиатрия. 2010; 3:13-19. [Sarkisyan GR, Gurovich I Ya, Kif R S. Normative data for the Russian population and standardization of the "Brief Assessment of Cognitive Function in Patients with Schizophrenia" (BACS) scale. Sotsial'naya i klinicheskaya psikiatriya. 2010; 3:13-19. (in Russ.).]. <https://doi.org/10.24411/1560-957X-2015-1%25x>
7. Холмогорова А.Б., Рычкова О.В. Нарушения социального познания. Новая парадигма в исследованиях центрального психологического дефицита при шизофрении: ФОРУМ; Москва: 2016. [Holmogorova A.B., Rychkova O.V. Narusheniya social'nogo poznanija. Novaja paradigma v issledovanijah central'nogo psihologicheskogo deficita pri shizofrenii: FORUM; Moskva: 2016. (in Russ.).]
8. Alptekin K., Erkoç S., Göğüş A.K., Kültür S., Mete L., Uçok A., Yazici K.M. Disability in schizophrenia: clinical correlates and prediction over 1-year follow-up. Psychiatry Research. 2005; 135(2):103-11. <https://doi.org/10.1186/s12991-015-0079-6>
9. Barrios M., Gómez-Benito J., Pino O., Rojo E., Guilera G. Functioning in patients with schizophrenia: A multicentre study evaluating the clinical perspective. Psychiatry Research. 2018; 0165-1781(17):31379. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.05.079>
10. Beck A.T., Himelstein R., Bredemeier K., Silverstein S.M., Grant P. What accounts for poor functioning in people with schizophrenia: a re-evaluation of the contributions of neurocognitive v. attitudinal and motivational factors. Psychological Medicine. 2018; 48(16):2776-2785. <https://doi.org/10.1017/S0033291718000442>
11. Bowie C.R., Twamley E.W., Anderson H., Halpem B., Patterson T.L., Harvey P.D. Self-assessment of functional status in schizophrenia. Journal of Psychiatric Research. 2007; 41:1012–1018. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.08.003>
12. Brissos S., Molodynski A., Dias V.V., Figueira M. L. The importance of measuring psychosocial functioning in schizophrenia. Annals of General Psychiatry. 2011; 10:18. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-10-18>
13. Butler R., Berry K., Varese F., Bucci, S. Are family warmth and positive remarks related to outcomes in psychosis? A systematic review. Psychologi-

- cal Medicine. 2019; 49(8):1250-1265. <https://doi.org/10.1017/S0033291718003768>
14. de Leeuw J., Mair P. Gifi Methods for Optimal Scaling in R: The Package homals. *Journal of Statistical Software*. 2009; 31(4):1-21. <https://doi.org/10.18637/jss.v031.i04>
 15. Dziwota E., Stepulak M.Z., Włoszczak-Szubska A., Olajossy M. Social functioning and the quality of life of patients diagnosed with schizophrenia. *Ann Agric Environ Med*. 14; 25(1):50-55. <https://doi.org/10.5604/12321966.1233566>
 16. Fulford D., Campellone T., Gard D.E. Social motivation in schizophrenia: How research on basic reward processes informs and limits our understanding. *Clinical Psychology Review*. 2018; 63:12-24. <https://doi.org/10.1016/j.cpr.2018.05.007>
 17. Guedes de Pinho L.M., Pereira A.M.S., Chaves C. M. Quality of life in schizophrenic patients: the influence of sociodemographic and clinical characteristics and satisfaction with social support. *Trends of Psychiatry and Psychotherapy*. 2018; 40(3):202-209. <https://doi.org/10.1590/2237-6089-2017-0002>
 18. Halverson T.F., Orleans-Pobee M., Merritt C., Sheeran P., Fett A.K., Penn D.L. Pathways to functional outcomes in schizophrenia spectrum disorders: Meta-analysis of social cognitive and neurocognitive predictors. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*. 2019; 105:212-219. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
 19. Hoe M., Nakagami E., Green M.F. The causal relationships between neurocognition, social cognition and functional outcome overtime in schizophrenia: a latent difference score approach. *Psychological Medicine*. 2012; 42(11):2287-99. <https://doi.org/10.1017/S0033291712000578>
 20. Javed A., Charles A. The Importance of Social Cognition in Improving Functional Outcomes in Schizophrenia. *Frontiers in Psychiatry*. 2018; 9:157. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00157>
 21. John A.P., Yeak K., Sevastos M., Moore E. Successful evaluation of cognitive function and the nature of cognitive deficits among people with schizophrenia in clinical rehabilitation settings. *Australasian Psychiatry*. 2016; 24(4):342-346. <https://doi.org/10.1177/1039856216656537>
 22. Kay S., Fiszbein A., Opler L. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophrenia Bulletin*. 1987; 13(2):261-76. <https://doi.org/10.1093/schbul/13.2.261>
 23. Keefe R. The Brief Assessment of Cognition in Schizophrenia: reliability, sensitivity, and comparison with a standard neurocognitive battery. *Schizophrenia Research*. 2004; 68(2-3):283-297. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2003.09.011>
 24. Kurtz M.M., Gopal S., John S., Thara R. Objective psychosocial function vs. subjective quality-of-life in schizophrenia within 5-years after diagnosis: A study from southern India. *Psychiatry Research*. 2019; 272:419-424. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.149>
 25. Lam B.Y., Raine A., Lee T.M. The relationship between neurocognition and symptomatology in people with schizophrenia: social cognition as the mediator. *BMC Psychiatry*. 2014; 14:138. <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-138>
 26. Leifker F.R., Bowie C.R., Harvey P.D. Determinants of everyday outcomes in schizophrenia: The influences of cognitive impairment, functional capacity, and symptoms. *Schizophrenia Research*. 2009; 115:82-87. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2009.09.004>
 27. Lewis R. Should cognitive deficit be a diagnostic criterion for schizophrenia? Review of *Psychiatric Neuroscience*. 2004; 29(2):102-113.
 28. Li Y., Hou C. L., Ma X. R., Zhong B.L., Zang Y., Jia F.J., Lin Y.Q., Lai K.Y.C., Chiu H.F.K., Ungvari G.S., Hall B.J., Cai M.Y., Ng C.H., Xiang Y.T. Quality of life in Chinese patients with schizophrenia treated in primary care. *Psychiatry Res*. 2017; 254:80-84. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.04.049>
 29. Mair P., J. De Leeuw. Gifi: Multivariate Analysis with Optimal Scaling. R package version 0.3-9; 2019. Accessed March 14, 2020. <https://cran.r-project.org/web/packages/Gifi/Gifi.pdf>
 30. Morosini P., Magliano L., Brambilla L., Ugolini S., Pioli R. Development, reliability and acceptability of a new version of the DSM-IV Social and Occupational Functioning Assessment Scale (SOFAS) to assess routine social functioning. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 2000; 101:323-329. <https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.101004323.x>
 31. Munk-Jørgensen P., Mortensen P.B., Machón R.A. Hospitalization patterns in schizophrenia. A 13-year follow-up. *Schizophrenia Research*. 1991; 4(1):1-9.
 32. Murray R., Sham P., Van Os J., Zanelli J., Cannon M., McDonald C. A developmental model for similarities and dissimilarities between schizophrenia and bipolar disorder. *Schizophrenia Research*. 2004; 71:405-416.
 33. Nevarez-Flores AG, Sanderson K, Breslin M, Carr VJ, Morgan VA, Neil AL. Systematic review of global functioning and quality of life in people with psychotic disorders. *Epidemiology and Psychiatric Sciences*. 2019; 28(1):31-44. <https://doi.org/10.1017/S2045796018000549>
 34. Quinlan T., Roesch S., Granholm E. The role of dysfunctional attitudes in models of negative symptoms and functioning in schizophrenia. *Schizophrenia Research*. 2014; 157:182-189. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.05.025>
 35. R Core Team: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing; 2020. v3.6.3. Accessed March 14, 2020. <https://www.gbif.org/ru/tool/81287/r-a-language-and-environment-for-statistical-computing>
 36. Savilla K., Kettler L., Galletly C. Relationships Between Cognitive Deficits, Symptoms and Quality of Life in Schizophrenia. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry* 2008; 42: 496-504. <https://doi.org/10.1080/00048670802050512>
 37. Schaefer J., Giangrande E., Weinberger D.R., Dickinson D. The global cognitive impairment in schizophrenia: consistent over decades and around the

- world. *Schizophrenia Research*. 2013; 150(1):42-50. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2013.07.009>.
38. Van Rooijen G., van Rooijen M., Maat A., Vermeulen J.M., Meijer C., Ruhé H.G., de Haan L., Alizadeh B.Z., Bartels-Velthuis A.A., van Beveren N.J., Bruggeman R., Cahn W., Delespaul P., Myin-Germeyns I., Kahn R.S., Schirmbeck F., Simons C.J., van Amelsvoort T., van Haren N.E., van Os J., van Winkel R. Longitudinal evidence for a relation between depressive symptoms and quality of life in schizophrenia using structural equation modeling. *Schizophrenia Research*. 2019; 208:82-89. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2019.07.020>
 39. Watson P., Zhang J.P., Rizvi A., Tamaiev J., Birnbaum M.L., Kane J. A meta-analysis of factors associated with quality of life in first episode psychosis. *Schizophrenia Research*. 2018; 202:26-36. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2018.07.013>.

Сведения об авторах

Софронов Александр Генрихович — доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, главный врач СПб ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 имени И.И. Скворцова-Степанова», заведующий кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: alex-sofronov@yandex.ru

Добровольская Алла Евгеньевна — кандидат медицинских наук, заместитель главного врача СПбГКУЗ «Городская психиатрическая больница №3 им. И. И. Скворцова-Степанова», доцент кафедры психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО СЗГМУ им. И.И. Мечникова. E-mail: maxmmm@yandex.ru

Трусова Анна Владимировна — кандидат психологических наук, доцент кафедры медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский Государственный Университет; старший научный сотрудник, НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева. E-mail: anna.v.trusova@gmail.com

Гетманенко Яна Александровна — аспирант кафедры медицинской психологии и психофизиологии, Санкт-Петербургский Государственный Университет; клинический психолог, ГКУЗ «Городская психиатрическая больница № 3 им. И.И. Скворцова-Степанова», Санкт-Петербург. E-mail: yana.getmanenko@gmail.com

Гвоздецкий Антон Николаевич — аспирант кафедры психиатрии и наркологии, Санкт-Петербургский Государственный Университет. E-mail: comisora@yandex.ru

Опыт использования вортиоксетина при лечении депрессивных расстройств в условиях психиатрического стационара

Лиманкин О.В.¹, Бугорский А.В.¹, Грицевская Е.М.¹, Иванова Т.В.¹, Куликова Ю.С.¹, Лозинская О.И.¹,
Синева А.И.¹, Отмахова У.А.², Отмахов А.П.¹

¹ СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница №1 им. П.П. Кашенко»,

² ФГАОУ ВО «Национальный исследовательский университет «Московский институт электронной техники»

Резюме. Целью исследования стала оценка возможности применения препарата вортиоксетин для лечения депрессивных расстройств в условиях стационара.

Материал и методы. Материал исследования составила группа из 32 пациентов с депрессивными расстройствами различной этиологии, находившихся на лечении в условиях психиатрического стационара. Состояние пациентов объективизировалось по шкалам глобального клинического впечатления CGI-S и CGI-I и шкале оценки депрессии Гамильтона HDRS-17 — на начало исследования и в динамике. Средний балл по шкале Гамильтона на начало исследования составил 20.1 ± 6.6 балла. По этиологической принадлежности пациенты распределились на три группы: депрессии в рамках эндогенной патологии — 17, органические аффективные нарушения — 11, реактивные состояния с депрессивным компонентом — 4. После назначения препарата наблюдение за пациентами продолжалось до 60 дней.

Результаты. Назначение вортиоксетина проводилось как в качестве препарата первой линии, так и после предшествовавшей терапии. Диапазон доз составлял от 10 мг до 20 мг в сутки. У 7 пациентов (21,9%) терапия вортиоксетином была прекращена по причине развития нежелательных явлений или усугубления состояния. У оставшихся 25 (78,1%) отмечалась положительная динамика. Отдельно оценивалась динамика состояния у пациентов с депрессией психотического уровня ($n=18$): у 5 терапия была прекращена досрочно, у оставшихся 13 человек была отмечена положительная динамика.

Заключение: исследование показало высокую эффективность вортиоксетина при его назначении для лечения депрессивных расстройств в условиях стационара, в том числе при депрессиях психотического уровня. У большей части пациентов препарат хорошо переносился.

Ключевые слова: стационар, депрессия, психотическая депрессия, лечение, вортиоксетин

Vortioxetine for depression treatment in hospital setting: experience from a single psychiatric hospital

Limankin O.V., Bugorskij A.V., Gricevskaja E.M., Ivanova T.V., Kulikova Ju.S., Lozinskaja O.I., Sineva A.I.,
Otmahova U.A., Otmahov A.P.

Summary. The study was conducted to assess the possibility of using vortioxetine for the treatment of depressive disorders in a hospital setting.

Material and methods: 32 patients with depressive disorders of various etiologies were included. Patients were assessed using Clinical Global Impression scale and Hamilton Depression Rating Scale HDRS-17 at the beginning of the study and in dynamics. Mean HDRS-17 value at the beginning was 20.1 ± 6.6 . According to the etiology of depressive disorders patients were divided into three groups: endogenous disorders — 17, organic depressions — 11, reactive states — 4. Patients were followed-up for 60 days.

Results. Vortioxetine was used both as first line treatment and after previous therapy, 10 to 20 mg a day. In 7 patients (21,9%) therapy was discontinued due to adverse events or worsening of condition. The remaining 25 patients (78,1%) showed positive dynamics. Patients with depression with psychotic features ($n = 18$) were assessed separately: in 5 patients therapy was discontinued, in the remaining 13 people positive dynamics were noted.

Conclusion. The study has demonstrated high efficacy of vortioxetine when prescribed for the treatment of depressive disorders, including psychotic depression, in a hospital setting. The drug was well tolerated in the majority of patients.

Keywords: hospital, depression, depression with psychotic features, treatment, vortioxetine

Как известно, значительную долю в структуре экономического бремени психических расстройств как в России, так и в европейских странах занимают прямые затраты на фармакотерапию в стационарном сегменте службы [1, 2, 3, 5]. Они возрастают, в том числе, и в свя-

зи с все более широким использованием препаратов новых поколений, как правило, более дорогих в сравнении с конвенциональными. Учитывая это, внедрение новых лекарственных средств должно быть обоснованным с точки зрения эффективности — это касается получения ответа на терапию

у большинства пациентов в более короткие сроки и на уровне, достаточном для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Темой нашего сообщения является обсуждение возможностей фармакотерапии депрессивных состояний в связи с появлением нового антидепрессанта вортиоксетина (Бринтелликс). К моменту регистрации препарата он прошёл все необходимые фазы исследования, доказавшие его эффективность и безопасность [6, 7]; подробно представлены данные о механизмах его мультимодальности и клинической эффективности [8], с выраженным антидепрессивным действием и отчётливой прокогнитивной активностью [9].

Мы попытались обобщить предварительный опыт применения вортиоксетина при лечении депрессивных состояний в условиях психиатрического стационара. Оценка общей клинической эффективности применяемых в рутинной практике методов лечения, которая не является обязательной, проводилась нами и ранее [4], поскольку анализ эффективности медикаментозной терапии позволяет более рационально расходовать ресурсы здравоохранения, удовлетворять врачей в обеспечении востребованными препаратами и наиболее действенно помогать пациентам.

Исследование эффективности применения вортиоксетина проводилось в Санкт-Петербургской психиатрической больнице №1 им. П.П. Кащенко.

Материал и методы

Материал исследования составила группа из 32 пациентов — 16 мужчин и 16 женщин, находившихся на лечении в условиях психиатрического стационара с различными расстройствами с депрессивной симптоматикой.

Средний возраст пациентов составил 50.6 ± 12.3 лет (мужчин — 48.1 ± 9.4 лет; женщин — 53.2 ± 14.2 года). Длительность заболевания и психиатрического лечения колебалась от нескольких ме-

сяцев до 31 года; в среднем, 16.2 ± 15 лет (у женщин — 17.8 ± 16 лет, у мужчин — 14.6 ± 13.8 лет).

Состояние пациентов объективизировалось по шкалам глобального клинического впечатления CGI-S и CGI-I и шкале оценки депрессий Гамильтона HDRS-17 — на начало исследования и в динамике, по его завершению.

По выраженности депрессивной симптоматики, по шкале Гамильтона, к началу лечения пациенты распределились следующим образом: легкое депрессивное расстройство (8-13 баллов) — 2 пациента; депрессивное расстройство средней степени тяжести (14-18 баллов) — 12; депрессивное расстройство тяжелой степени (19-22 балла) — 10; депрессивное расстройство крайне тяжелой степени (более 23 баллов) — 8. Средний балл по шкале Гамильтона составил 20.1 ± 6.6 (у женщин депрессия была более выражена — 22.3 ± 7.6 , в сравнении с мужчинами — 18 ± 4.5).

Распределение по шкале общего клинического впечатления, в целом, соответствовало распределению по шкале Гамильтона: «легкое расстройство» (CGI-S = 3 балла) — 2 пациента; «умеренно выраженное расстройство» (CGI-S = 4) — 14; «выраженное расстройство» (CGI-S = 5) — 9; «тяжелое расстройство» (CGI-S = 6) — 5; депрессивное состояние у 2-х человек представилось врачам как «очень тяжелое расстройство» (CGI-S = 7). Графическое распределение представлено на Рис.1 и 2.

У пациентов, включенных в исследование, выявлялись характерные, преимущественно для эндогенных депрессий, психопатологические симптомы, такие как тоскливый аффект, его витализация, суточная ритмика состояния с ухудшением в утренние часы, анестетические расстройства. Представленность указанных феноменов у пациентов была различной. Так, один из симптомов наблюдался у 9 пациентов, сочетание двух симптомов — у 10; три или четыре симптома — у 13. Наиболее часто выявлялся аффект тоски — у 24

Распределение пациентов по выраженности депрессивной симптоматики по шкале Гамильтона до начала лечения



Рисунок 1.

Оценка состояния пациентов по шкале CGI-S до начала лечения

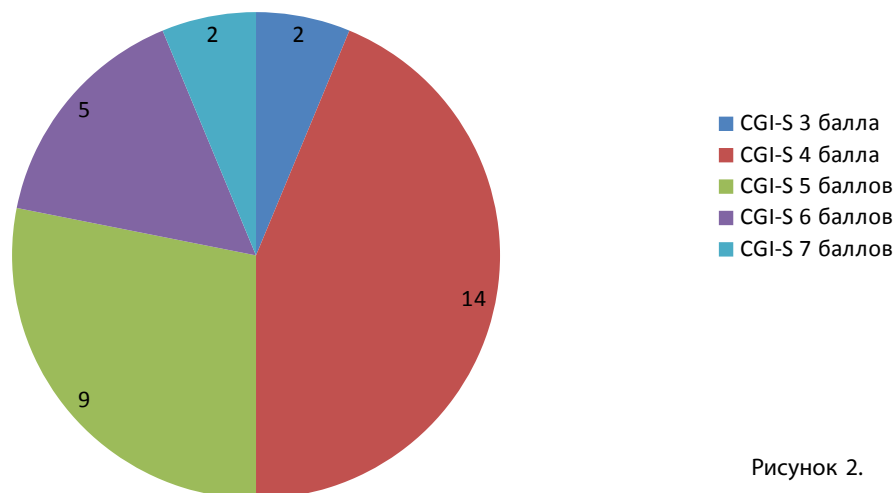


Рисунок 2.

пациентов; витализация аффекта — у 22; анестетические расстройства — у 17; отчётливое ухудшение состояния в утренние часы — у 14.

По этиологической принадлежности пациенты распределились на три группы: депрессии в рамках эндогенной патологии — 17 (шизофрения, депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное расстройство, биполярное аффективное расстройство), органические аффективные нарушения — 11, реактивные состояния с депрессивным компонентом — 4. По исходному уровню тяжести депрессивных расстройств пациенты разделились практически поровну на 2 группы — с психотическими и субпсихотическими проявлениями.

Результаты

Назначение вортиоксетина проводилось как в качестве препарата первой линии, так и после предшествовавшей терапии, изучение влияния которой не являлось целью нашего исследования. Способ применения и дозы соответствовали инструкции по применению препарата; диапазон доз составлял от 10 мг до 20 мг в сутки. Средняя дозировка в исследуемой группе составила 13.8 ± 5 мг, при этом у женщин средняя доза была несколько больше, чем у мужчин — 15.6 ± 4.6 мг и 11.9 ± 4.6 мг, соответственно, что может быть объяснено тем, что у женщин отмечалась более глубокая депрессия. Суточная доза 20 мг чаще назначалась женщинам, чем мужчинам, для которых наиболее типичным было назначение 10 мг/сут.

После назначения препарата наблюдение за пациентами продолжалось до 60 дней; выписка пациентов из стационара до завершения этого срока расценивалась как получение положительного результата, достаточного для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Терапия вортиоксетином у 7 пациентов была отменена в стационаре (21,9%). Длительность приема вортиоксетина у них составила от 13 до

48 дней. Прекращение терапии было связано как с развитием нежелательных явлений у 5 (15,6%) из них (отек лица, сильная головная боль, выраженное головокружение, тошнота, появление тремора рук — по одному симптому у каждого), так и с усугублением проблем, обусловленных аффективной патологией — инверсия аффекта (1 пациент, 3,1%); нарастание тяжести депрессии до рапторного состояния (1 пациент, 3,1%). Следует еще раз упомянуть, что изучение взаимосвязи предшествовавшей терапии и развития нежелательных явлений при терапии вортиоксетином нами не проводилось.

Двадцать пять пациентов продолжили лечение до истечения запланированного периода наблюдения (60 дней). Из них были выписаны — 21 (65,6%) после достижения клинически значимого улучшения состояния, с рекомендацией продолжения лечения в амбулаторных условиях, в том числе, приема вортиоксетина. Три пациента (9,4%), оставшиеся в стационаре после истечения срока исследования, обнаруживали явную положительную динамику — уменьшение тяжести депрессии до нормы (2-5 баллов по шкале Гамильтона), изменение состояния по шкале CGI-I (1-2 балла — «очень хорошее улучшение» и «хорошее улучшение»). Только у 1 пациента с выраженной депрессией в структуре органического поражения головного мозга к моменту завершения исследования сохранялись депрессивные расстройства, оцененные в 14 баллов по шкале Гамильтона (исходные 20 баллов), в 4 балла по шкале CGI-S (умеренно выраженное расстройство) при исходных 6 баллах (тяжелое расстройство).

Графическое отражение результатов применения вортиоксетина представлено на Рис.3.

В группе 25 пациентов, у которых прием препарата не сопровождался значимыми нежелательными явлениями, проведено статистическое изучение динамики оценки депрессии по шкале Га-



Рисунок 3.

милльтона — от назначения вортиоксетина до завершения исследования (выписка пациента или длительность приема препарата 60 дней). Для выявления различий между выборками применялся непараметрический статистический критерий Манна-Уитни, используемый для сравнения двух независимых выборок по уровню какого-либо признака, измеренного количественно. Оценка депрессии по шкале Гамильтона в этой группе в начале лечения составляла, в среднем, 18.92 ± 5.1 балла, к завершению исследования — 6.89 ± 4.0 . По результатам применения критерия Манна-Уитни, можно утверждать, что к моменту завершения исследования оценка депрессии, по шкале Гамильтона, статистически достоверно уменьшилась ($p=0.01$).

Особое внимание было уделено эффективности вортиоксетина при терапии пациентов с наиболее тяжелыми, психотического уровня депрессивными расстройствами — с исходной оценкой депрессии по шкале Гамильтона от 19 баллов и

выше, соответствующей клинической оценке депрессивного расстройства как тяжелой и крайне тяжелой степени. В эту наиболее проблемную группу были включены 18 пациентов (7 мужчин и 11 женщин).

Отследить изменения состояния в ходе терапии удалось у 13 пациентов из 18-ти, у остальных 5 терапия была прекращена в стационаре (в 1 случае — из-за инверсии аффекта, в 4 — по причине развития нежелательных явлений). Одиннадцать пациентов были выписаны в связи с утратой актуальных депрессивных расстройств до истечения 60 дней лечения. Состояние 2 оставшихся пациентов оценивалось с положительной динамикой, менее выраженной у пациента с органическим депрессивным расстройством. Анализ назначения вортиоксетина показал несколько более высокие дозировки у пациентов с оценкой депрессии по шкале Гамильтона от 19 баллов и выше, по сравнению с оставшимися (14.4 ± 4.9 мг и 12.1 ± 4.9 мг соответствен-

Результаты лечения пациентов с депрессией психотического уровня



Рисунок 4.

но), но без статистической значимости по критерию Манна-Уитни.

Сходные результаты были получены при оценке результатов лечения пациентов с более тяжелыми симптомами депрессии, с учетом психопатологической структуры депрессивного синдрома. Все пациенты были разделены на две группы, в зависимости от характерных для эндогенных депрессий симптомов — тоскливого аффекта, его витализации, суточной ритмики состояния с ухудшением в утренние часы, анестетических расстройств. В первой группе (19 чел.), которую мы оценили как более легкую, у пациентов встречались только 1-2 из указанных симптомов, во второй группе (13 чел.) у пациентов отмечались 3-4 феномена. У пациентов первой группы применялись более низкие дозировки антидепрессанта, чем у пациентов второй группы (12.1 ± 4.7 мг и 15.4 ± 4.6 мг соответственно). В ходе лечения у пациентов второй группы инверсии аффекта не зафиксировано, все они были выписаны для продолжения лечения в амбулаторных условиях.

Выводы

Предварительные результаты использования препарата вортиоксетина («Бринтелликс») в психиатрическом стационаре показали его высокую эффективность.

Препарат хорошо переносился почти в 80% случаев (даже без оценки влияния предшествующей терапии); ухудшение состояния в ходе приема препарата отмечено только у 2 пациентов; при этом, в одном случае нет достаточных оснований утверждать, что инверсия аффекта была обусловлена действием вортиоксетина.

Эффективность вортиоксетина отмечена, в том числе у пациентов с более тяжелой депрессией — при адекватно более высокой применявшейся дозировке. С учетом первоначальной оценки эффективности, можно предположить, что приближающиеся к классическим эндогенным формам депрессии реагируют на терапию вортиоксетином более предсказуемо, что подтверждает перспективность его применения не только в стационарной практике.

Литература

1. Любов Е.Б., Ястребов В.С., Шевченко Л.С., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю., Былим И.А., Гажа А.К., Доронин В.В., Косов А.М., Петухов Ю.Л., Фадеев П.Н. Экономическое бремя шизофрении в России // Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 22:36-42.
2. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Саркисян Г.Р. и соавт. Стоимость лечения эпилепсии в психиатрических службах России // Проблемы стандартизации в здравоохранении. 2004; 11:72.
3. Гурович И.Я., Любов Е.Б., Чапурин С.А., Чурилин Ю.Ю. и соавт. Стоимостной анализ депрессивных расстройств в отечественных психиатрических службах // Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова. 2010; 3:77-82.
4. Лиманкин О.В., Спикина А.А., Парфенов Ю.А., Отмахов А.П. Оценка эффективности ведения больных параноидной шизофренией в стационарном и амбулаторном звене // Социальная и клиническая психиатрия. 2016; 26:32-37.
5. Gustavsson A., Svensson M., Jacobi F. et al. Cost of disorders of the brain in Europe 2010 // Eur. Neuropsychopharmacol. 2011; 21:718-779.
6. Alvarez E. et al. A double-blind, randomized, placebo-controlled, active reference study of Lu AA21004 in patients with major depressive disorder // International Journal Neuropsychopharmacol. 2012; 15:589-600.
7. Katona C., Hansen T., Olsen C.K. et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled, duloxetine-referenced, fixed-dose study comparing the efficacy and safety of Lu AA21004 in elderly patients with major depressive disorder // International Clinical Psychopharmacology. 2012; 27:215-223.
8. Шагиахметов Ф.Ш., Анохин П.К., Шамакина И.Ю. Вортиоксетин: механизмы мультимодальности и клиническая эффективность // Социальная и клиническая психиатрия. 2016; 26:84-96.
9. Незнанов Н.Г., Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В. Влияние антидепрессантов на когнитивные функции пациентов с депрессивным расстройством // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2015; 3:75-82.

Сведения об авторах

Лиманкин Олег Васильевич — д.м.н., главный врач СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко», профессор ФГБУ ДПО «Санкт-Петербургский институт усовершенствования врачей-экспертов» Минтруда России. E-mail: limankin@mail.ru

Бугорский Александр Владимирович — заведующий отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Грицеская Елена Михайловна — заместитель главного врача по медицинской работе СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Иванова Татьяна Валентиновна — заведующая отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Куликова Юлия Сергеевна — заведующая отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Лозинская Ольга Игоревна — заведующая отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Синева Анастасия Игоревна — заведующая отделением СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: hospital@kaschenko-spb.ru

Отмахова Ульяна Андреевна — системный аналитик. ООО «ОНСЕК Инк». E-mail: ulianaotmakhova@gmail.com

Отмахов Андрей Павлович — заместитель главного врача по медицинской работе. СПб ГБУЗ «Психиатрическая больница им. П.П. Кащенко». E-mail: otmakhov@kaschenko-spb.ru

Телемедицинские технологии в психиатрии: мнение специалистов Оренбургской области

Чехонадский И.И.¹, Шведова А.А.², Скрипов В.С.^{2,3}, Семенова Н.В.²

¹ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №2»,

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» Минздрава России,

³ФГБОУ ВО «ПСПбГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России

Резюме. В статье представлены результаты опроса специалистов из Оренбургской области, оказывающих помощь пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения, касательно опыта использования телемедицинских технологий. Целью исследования являлась оценка уровня осведомленности специалистов о новых технологиях, актуальности их применения в области психиатрии, а также выявление проблем, возникающих в процессе внедрения телемедицины в практику врача. Полученные данные указывают на высокий интерес к новым технологиям среди врачей, участвовавших ранее в дистанционных консультациях. Вместе с тем, среди специалистов, не имевших опыта работы с телемедицинской системой, выявлен низкий уровень информированности о ее возможностях и недоверие к новым технологиям. С помощью опроса удалось обозначить основные проблемы телемедицины, с которыми сталкиваются специалисты Оренбургской области.

Ключевые слова: телемедицина, телепсихиатрия, дистанционное образование, психиатрия, проблемы телемедицины.

Telemedicine technologies in psychiatry (opinion of experts Orenburg region)

Chehonadsky I.I.¹, Shvedova A.A.², Skripov V.S.^{2,3}, Semenova N.V.²

¹Orenburg Regional Clinical Psychiatry Hospital №2, Orenburg, Russia

²V.M. Bekhterev National Medical Research Center for Psychiatry and Neurology, St.Petersburg, Russia

³I.P. Pavlov First St. Petersburg State Medical University, St. Petersburg, Russia

Summary. The article presents the results of a survey of specialists from the Orenburg region who provide assistance to patients with mental and behavioral disorders, regarding the experience of using telemedicine technologies. The purpose of the study was to assess the level of awareness of specialists about new technologies, the relevance of their application in the field of psychiatry, as well as to identify problems that arise in the process of implementing telemedicine in the practice of a doctor. The data obtained indicate a high interest in new technologies among doctors who previously participated in remote consultations. At the same time, among specialists who did not have experience with the telemedicine system, a low level of awareness about its capabilities and distrust of new technologies was revealed. Using the survey, it was possible to identify the main problems of telemedicine faced by specialists of the Orenburg region.

Keywords: telemedicine, telepsychiatry, distance education, psychiatry, telemedicine problems.

Развитие телемедицинских технологий является одним из приоритетных направлений современной медицины, которое расширяет доступ к специализированной помощи для пациентов, в том числе, за счет преодоления географических барьеров, и повышает эффективность системы здравоохранения в целом [7]. Телемедицинские технологии успешно применяются в различных областях медицины, в том числе, и в психиатрии. В связи с широкой распространенностью психических расстройств и расстройств поведения среди населения Российской Федерации, а также социально-демографическими и географическими особенностями, телепсихиатрия является актуальным направлением развития [2]. Благодаря внедрению новых технологий обеспечивается доступность и качество оказываемой медицинской помощи, а также преемственность между медицинскими организациями в вопросах диагностики и лечения пациентов [8]. Кроме того, телемедицинские технологии служат инструмен-

том обучения медицинских работников, позволяя им получать непрерывное профессиональное образование без отрыва от места работы [3]. Реализация образовательной функции осуществляется посредством проведения различных научно-практических мероприятий в формате лекций, клинических разборов, семинаров. Помимо этого, проводимые телеконсультации являются не только клиническими, но и образовательными мероприятиями, в ходе которых лечащие врачи взаимодействуют с более опытными коллегами и повышают свой профессиональный уровень, узнают о новых методиках и подходах (в том числе, на основе доказательной медицины) [1].

В рамках реализации государственной программы «Развитие здравоохранения» [6] в Российской Федерации начал работу федеральный проект по развитию сети национальных медицинских исследовательских центров и внедрению инновационных медицинских технологий, предполагающий, в том числе, и развитие отрасли те-

лемедицины [4]. Так, по профилям «психиатрия» и «психиатрия-наркология», ведут работу два национальных медицинских исследовательских центра. Курацию Приволжского федерального округа, в состав которого входит Оренбургская область, осуществляет ФГБУ «НМИЦ ПН им В.М. Бехтерева» Минздрава России. Помимо этого в Оренбургской области идет активное развитие региональной телемедицинской сети, которая призвана обеспечить взаимодействие между медицинскими организациями субъекта.

Внедрение телемедицинских коммуникаций в работу психиатрической службы Оренбургской области с помощью специально разработанной анкеты оценили практикующие специалисты. Вопросы анкеты касались как проведения консультаций с применением телемедицинских технологий, так и образовательных мероприятий.

Материалы и методы исследования

В статье представлены результаты опроса 68 специалистов, оказывающих помощь пациентам с психическими расстройствами и расстройствами поведения. Респондентами были практикующие психиатры, психиатры-наркологи, психотерапевты, психологи из г. Оренбурга и Оренбургской области. Опрос проводился в январе 2020 года путем анонимного анкетирования. В данную анкету был включен ряд вопросов, касающихся внедрения телемедицинских технологий в практику современного врача. Некоторые вопросы оценивались по пятибалльной шкале, где минимальная оценка составляла 0 баллов, а максимальная — 5 баллов. На основании полученных ответов удалось проанализировать мнение специалистов относительно консультаций и образовательных мероприятий, осуществляемых с применением телемедицинских технологий.

Для анализа данных в статье использовались методики описательной статистики. Оценивались средние величины, экстенсивные и интенсивные коэффициенты. С целью оценки значимости различий при сравнении величин использовался t-критерий Стьюдента.

Средний возраст опрошенных составил $41,8 \pm 2,8$ год. Наибольшую долю опрошенных специалистов составили женщины (57,4%; $n=39$), соответственно на долю мужчин пришлось 42,6% ($n=29$). При этом средний возраст женщин составил $39,8 \pm 3,8$ года, а мужчин — $44,4 \pm 3,8$ года ($t=1,71$; $p=0,091675$). Распределение по стажу работы показало, что в опросе участвовали опытные специалисты. Так, наибольшую долю в структуре опрошенных составили специалисты, работающие в специальности 10 лет и более (58,8%; $n=40$), второе место в структуре заняли специалисты со стажем от 5 до 10 лет — 22,1% ($n=15$), и наконец 19,1% ($n=13$) — специалисты со стажем работы менее 5 лет.

Результаты исследования. Установлено, что практически половина специалистов (47,1%; $n=32$) принимали участие в оказании помощи с при-

менением телемедицинских технологий. Из них 56,3% ($n=18$) направляли пациентов на телемедицинские консультации (т. е. лечащие врачи), 28,1% ($n=9$) были консультирующими врачами, а 15,6% ($n=5$) — как направляли пациентов, так и выступали в роли врачей-консультантов.

В ходе опроса установлено, что общая информированность специалистов по вопросам телемедицинских консультаций находится на довольно низком уровне — $2,9 \pm 0,4$ балла. При этом врачи, принимавшие участие в таких консультациях, оценили свою осведомленность $4,1 \pm 0,2$ балла, а врачи не принимавшие — на $2,0 \pm 0,5$ балла. ($t=7,80$; $p=0,000001$)

В то же время в целом опрошенные специалисты отметили, что принцип оказания консультаций с применением телемедицинских технологий им понятен только на $3,5 \pm 0,4$ балла. Специалистам, не задействованным в телемедицинских консультациях, принцип оказания таких консультаций понятен на $3,0 \pm 0,6$ балла, а участвовавшим — на $4,2 \pm 0,3$ балла ($t=3,58$; $p=0,000650$). Данное обстоятельство указывает на необходимость проведения методической работы с врачами, среди которых особое внимание стоит уделить не принимавшим участия в консультациях.

Согласно результатам исследования, специалисты, не имевшие опыта участия в телемедицинских консультациях, статистически значительно ниже оценивают свою готовность направлять пациентов на такие консультации — $2,7 \pm 0,7$ баллов против $4,4 \pm 0,7$ баллов соответственно ($t=2,11$; $p=0,038839$). Готовность выступать в роли врача-консультанта специалисты в среднем оценили на $2,6 \pm 0,4$ балла. При этом выявлены статистически значимые различия в группах специалистов, принимавших участие в таких консультациях и не принимавших участия вовсе — $3,5 \pm 0,5$ балла против $1,8 \pm 0,6$ балла соответственно ($t=2,18$; $p=0,033147$).

При ответе на вопрос о целесообразности применения телемедицинских технологий в психиатрии все опрошенные специалисты дали среднюю оценку $4,1 \pm 0,2$ балла. При этом среди специалистов, ранее участвовавших в таких консультациях, средний балл составил — $4,5 \pm 0,2$, что гораздо выше по сравнению со специалистами, не принимавшими в них участие — $3,8 \pm 0,4$ балла. ($t=3,13$; $p=0,002585$).

Согласно проведенному анкетированию для 91,1% ($n=62$) опрошенных актуальна возможность получения посредством телемедицины рекомендаций по диагностике и уточнению диагноза и возможность получения второго мнения врача-консультанта; 86,8% ($n=59$) врачей указали также на возможность получать рекомендации по тактике лечения пациента. Несколько меньший процент специалистов (72,1%; $n=49$) считает актуальной возможность динамического наблюдения за пациентом врачом-консультантом совместно с лечащим врачом путем использования телемедицинских технологий, т. е. без необходимости выезда пациента.

Специалистам также предлагалось оценить эффективность каждого из способов проведения телемедицинских консультаций. Опрошенные оценили режим видеоконференцсвязи значимо выше ($4,3 \pm 0,3$ балла), по сравнению с режимом отложенных консультаций ($3,3 \pm 0,3$ балла). Различия при сравнении данных групп оказались статистически значимыми ($t=4,71$; $p=0,000006$). Кроме того, врачам было предложено выбрать наиболее эффективный на их взгляд способ консультирования. Более трети специалистов (35,3%; $n=24$) отдали предпочтение консультациям посредством видеоконференцсвязи, 8,8% ($n=6$) выделили консультации, проводимые путем медицинского документооборота, а 47% ($n=32$) отметили, что данные режимы равнозначны по эффективности. Только лишь 8,8% ($n=6$) опрошенных указали, что никакой из предложенных режимов не является эффективным.

Интересным является тот факт, что 60,3% ($n=41$) опрошенных информируют своих пациентов о возможностях телемедицины, а 39,7% ($n=27$) указывают, что пациенты проявляют заинтересованность относительно консультаций с применением телемедицинских технологий.

В настоящее время большое внимание уделяется дистанционным формам обучения специалистов [5]. В ходе опроса было изучено отношение врачей к образовательным мероприятиям, проводимым через телемедицинскую систему. 97% ($n=66$) опрошенных отметили актуальность таких мероприятий. С наибольшей частотой врачи отдавали предпочтение формату обучения в виде клинических разборов (83,8%, $n=57$) и лекций (69,1%, $n=47$). Лишь 2,9% ($n=2$) опрошенных отметили, что не заинтересованы ни в каком из форматов проведения образовательных мероприятий посредством телемедицины.

Среди проблем в работе с телемедицинской системой специалисты чаще всего указывали на отсутствие необходимого оснащения 27,9% ($n=19$). С равной частотой 23,5% ($n=16$) врачи отметили проблемы, связанные с недостатком информации о телемедицине и ограниченными диагностическими возможностями, в результате чего возника-

ют сложности в выполнении рекомендаций консультантов. Только 4,4% ($n=3$) опрошенных указывают на отсутствие каких-либо проблем в процессе консультирования с использованием телемедицинских технологий и в организации работы с телемедицинской системой.

Выводы

В результате проведенного анализа выявлено, что 52,9% опрошенных не принимали участия в оказании помощи с применением телемедицинских технологий. Установлено, что среди данных специалистов отмечается низкая информированность относительно внедряемых технологий. Это влечет за собой отсутствие мотивации у врачей к использованию возможностей телемедицины. Таким образом, необходимо проведение организационно-методической работы со специалистами, повышение уровня доверия к телемедицине путем расширения знаний о ее возможностях для врача и пациента.

Важно отметить, что лишь 39,7% специалистов указали на интерес пациентов к телеконсультациям, что указывает на необходимость грамотного и доступного информирования пациентов лечащими врачами.

В организации работы с телемедицинской системой специалистами был обозначен ряд проблем, связанных с оснащением медицинских организаций необходимым оборудованием и ограниченными возможностями в плане диагностики. Для решения данных вопросов требуется комплексный подход, включающий в себя, в том числе, и обеспечение медицинских организаций необходимым оборудованием, с постепенным расширением возможностей в плане диагностики и лечения пациентов.

Еще одним важным аспектом телемедицины являются образовательные мероприятия для специалистов. В ходе опроса была выявлена высокая заинтересованность врачей в подобных мероприятиях. В связи с этим видится необходимость дальнейшего развития данного направления телемедицины.

Литература/References

1. Владзимирский А.В., Андреев А.И. Образовательные аспекты телемедицины. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения. 2018; 1-2(6-7):43-54. [Vladzimirsky AV, Andreev AI. Educational aspects of telemedicine. Zhurnal telemeditsiny i elektronnoho zdravooohraneniya. 2018;1-2(6-7):43-54. (In Rus.).]
2. Жовнерчук Е.В., Абриталин Е.Ю., Федоров Н.В. Телепсихиатрия как новая система психиатрической помощи с использованием современных технологий. Медицинский вестник МВД. 2016; 5(84):72-76. [Zhovnerchuk EV, Abritalin EYu, Fedorov NV. Telepsychiatry as a new system of psychiatric care using modern technology. Medicinskij vestnik MVD. 2016; 5(84):72-76. (In Rus.).]
3. Красильников И.А., Усеинов Э.Р., Оточкин А.В., Иванов А.Ю., Сотников А.Д. Телемедицина и практическое здравоохранение. Врач и информационные технологии. 2004; 2:46-51. [Krasilnikov IA, Useinov ER, Otochkin AV, Ivanov AYU, Sotnikov AD. Telemedicine and practical healthcare. Vrach i informacionnye tekhnologii. 2004; 2:46-51. (In Rus.).]
4. Леванов В.М., Переведенцев О.В., Сергеев Д.В., Никольский А.В. Нормативное обеспечение телемедицины: 20 лет развития. Журнал телемедицины и электронного здравоохранения.

- 2017; 3:160-170. [Levanov VM, Perevedentsev OV, Sergeev DV, Nikolsky AV. Regulatory support for telemedicine: 20 years of development. Zhurnal telemeditsiny i elektronnoho zdravoohraneniya. 2017; 3:160-170. (In Rus.).]
5. Петрова Н.Н., Федотов И.А., Чумаков Е.М. Анализ динамики мнений врачей-психиатров о непрерывном медицинском образовании. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019; 2:102-107. [Petrova NN, Fedotov IA, Chumakov EM. The analysis of the dynamics of psychiatrists' opinions on continuing medical education. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2019; 2:102-107. (In Russ.).]
 6. Распоряжение Правительства РФ от 26.12.2017 г. №1640 «Об утверждении государственной программы Российской Федерации «Развитие здравоохранения» [Электронный ресурс] <https://base.garant.ru/71848440/> [Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 26.12.2017 g. №1640 «Ob utverzhdenii gosudarstvennoj programmy Rossijskoj Federacii «Razvitie zdravoohraneniya» [Elektronnyj resurs] <https://base.garant.ru/71848440/>]
 7. Скрипов В.С., Шведова А.А., Семенова Н.В., Ляшкова С.В., Чернов П.Д., Фрейзе В.В. Этико-правовые основы оказания медицин-
ской помощи с применением телемедицинских технологий в психиатрии и наркологии: методические рекомендации. Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. 2019; 2:383-397. [Skrupov V.S., Shvedova A.A., Semenova N.V., Lyashkovskaya S.V., Chernov P.D., Frejze V.V. Etiko-pravovye osnovy okazaniya medicinskoj pomoshchi s primeneniem telemedicinskih tekhnologij v psikiatrii i narkologii: metodicheskie rekomendacii. Diagnostika i lechenie psihicheskikh i narkologicheskikh rasstrojstv: sovremennye podhody. 2019; 2:383-397. (In Rus.).]
 8. Скрипов В.С., Чехонадский И.И., Кочорова Л.В., Шведова А.А., Семенова Н.В. Результаты взаимодействия с региональными службами в рамках телемедицинских консультаций по психиатрии и наркологии. Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева. 2019; 3:73-77. [Skrupov VS, Chekhonadsky II, Kochorova LV, Shvedova AA, Semenova NV. Results of interaction with regional services in the framework of telemedicine consultations on psychiatry and narcology. Obozrenie psikiatrii i medicinskoj psihologii imeni V.M. Bekhtereva. 2019; 3:73-77. (In Russ.).]

Сведения об авторах

Чехонадский Игорь Игоревич — главный врач ГБУЗ «Оренбургская областная клиническая психиатрическая больница №2». E-mail: oob09@mail.orb.ru

Шведова Анастасия Александровна — заведующая отделением телемедицинских технологий ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: telemed@bekhterev.ru

Скрипов Вадим Сергеевич — к.м.н., заведующий отделением организационно-методической и аналитической работы ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» Минздрава России, ассистент кафедры общественного здоровья и здравоохранения с курсом экономики и управления здравоохранением ФГБОУ ВО «ПСПБГМУ им. акад. И.П. Павлова» Минздрава России. E-mail: telemed@bekhterev.ru

Семенова Наталия Владимировна — д.м.н., заместитель директора по научно-организационной и методической работе, руководитель научно-организационного отделения ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им В.М. Бехтерева» Минздрава России. E-mail: org@bekhterev.ru

Первая конференция по инфодемологии ВОЗ: мультидисциплинарное сотрудничество в противодействии дезинформации в период пандемии COVID-19

Васильева А.В.

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России, Санкт-Петербург,
ФГБОУ ВО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И.И. Мечникова»
Минздрава России

First WHO Infodemiology Conference: multidiscipline Cooperation in Tackling Misinformation during COVID-19 Pandemic

Vasileva A. V.

V. M. Bekhterev National Research Medical Center for Psychiatry and Neurology» of The Russian Federation
Ministry of Health, St. Petersburg, Russia,
North-Western State Medical University named after I.I. Mechnikov, St. Petersburg, Russia

Впервые информация о выявлении случаев массового заболевания респираторной инфекцией, часто сопровождающейся пневмонией, в городе Ухань, провинции Хубэй в Китае, появилась в конце 2019 г.: было установлено, что оно вызывается новым одноцепочечным РНК-вирусом, из семейства коронавирусов. Для того, чтобы избежать нежелательной стигматизации и дискриминации, заболевание получило название ковид-19 (coronavirus disease 2019). Высокая контагиозность нового вируса сразу привлекла внимание специалистов, итогом его чрезвычайного быстрого распространения, несмотря на предпринятые противоэпидемические меры, стало объявление ВОЗом 11 марта 2020 г. пандемии COVID-19, при этом на пресс-конференции директор ВОЗ Тедрос Гебреисус сделал акцент на том, что «пандемия — не то слово, которое можно использовать легкомысленно или небрежно». Незадолго до этого в феврале в Мюнхене на конференции, посвященной безопасности, он подчеркнул, что «бороться приходится не только с эпидемией COVID-19, но и с «инфодемией» — распространением недостоверной информации», говоря о ложных сфабрикованных (фейковых) новостях, которые «распространяются легче и быстрее, чем сам вирус». Проблема массового распространения недостоверной информации не новая, она возникла вместе с развитием массовой полиграфии. Сам термин фейковых новостей впервые появился на страницах журнала *Nagrer's* в заголовке «Фейковые новости и общественность» в 1925 году. Распространение интернета привело к кардинальным изменениям в этой области, и в 2013 г. Международный Экономический Форум сделал предупреждение о потенциальных «цифровых пожарах», которые могут вызвать мгновенное ненамеренное повсеместное заразительное распространение дезинформации. Обращалось внимание на то, что в

сфере здравоохранения фокусом дезинформации стала иммунизация, где социальные медиа стали мощным катализатором движения по антивакцинации.

Появление виртуального пространства и развитие социальных сетей в значительной степени глобализовало и ускорило не только процессы распространения информации, но и эмоциональных реакций, связанных с ними. Одновременно усилилась конкуренция за привлечение внимания, что определяет подачу информации в катастрофизированном и гиперболизированном виде, погоню за сенсационными новостями. В 2003 г. в разгар эпидемии атипичной пневмонии был введен специальный термин «инфодемия» (infodemic), описывающий широкомасштабное неконтролируемое распространение непроверенной и противоречивой информации в СМИ о кризисных событиях, усиливая тревогу и общественные спекуляции. Интересно, что реакции людей в данном случае во многом схожи с поведением, описанным В. М. Бехтеревым более ста лет назад в монографии «Внушение и его роль в общественной жизни», посвященной протеканию психических эпидемий. Он делает акцент на «непосредственном прививании психических состояний, то есть идей, чувствований и ощущений». Исследование психологических реакций в период пандемии, проведенные С. Н. Ениколоповым и коллегами, выявили усиление эзотерического мышления, что снижает критичность людей в отношении получаемой информации. Невидимый характер угрозы заражения активизирует мифологизацию происходящего, когда вирусная инфекция наделяется антропоморфными качествами, снижается критичность и способность к рефлексии. Проф. А. П. Коцюбинский с соавторами в одной из работ, посвященных мифопоэтическому мышлению, дела-

ет акцент на том, что «реальные факты, преломленные в массовом сознании, чаще всего преобразованы до неузнаваемости, доведены до гротеска, комбинируются самым неожиданным образом. Черты реальности причудливо сочетаются с домыслом или откровенным вымыслом, правдоподобные и даже правдивые суждения — с порождениями необузданной фантазии. Базируясь на некоторых реальных представлениях, но видоизменяя и искажая их, они заполняют дефекты правдивой информации». Таким образом, пандемия представляет собой угрозу для психического здоровья из-за риска массового заражения тревожно-депрессивными нарушениями.

В ВОЗ была целенаправленно создана команда «разрушителей мифов», которые работают с интернет-компаниями, такими как Facebook, Google, Twitter, TikTok, Youtube и многими другими, чтобы противостоять потоку слухов и дезинформации, к примеру, «употребление в пищу огромного количества чеснока и имбиря точно защитит вас». Даже посты одного из глав государств в Facebook и Twitter, где он ошибочно утверждал, что имеется лекарство, которое целенаправленно лечит от коронавируса, были удалены.

Специфика ситуации карантинных мер с изменением структуры дня, потери привычных ежедневных социальных контактов приводит к смещению основного фокуса активности в виртуальное пространство, где люди в ситуации неопределенности и новизны пытаются найти ответы на тревожащие вопросы. Зачастую просмотр информации приобретает навязчивый характер, появился даже новый термин для описания подобного поведения — «думскроллинг» (англ. «doom» — гибель, «scroll» — пролистывать), описывающим пролистывание негативного информационного контента.

Руководитель подразделения по киберпреступности и противодействию отмыванию денег Управления ООН по наркотикам и преступности (УПН ООН) Нил Уолш призывает получать информацию об эпидемии COVID-19 только из достоверных источников, таких как Всемирная организация здравоохранения (ВОЗ) и Организация Объединенных Наций. Он указал на то, что появились мошенники в интернете, представляющиеся сотрудниками ВОЗ, с целью вымогания денег и личной информации.

Беспрецедентный масштаб инфодемии, связанной с новой коронавирусной инфекцией, потребовал скоординированных действий, для организации которых ВОЗ организовала первую конференцию по инфодемиологии, которая открылась 29 июня 2020 г. «Инфодемиология» определяется как наука о противодействии инфодемии. Усилия специалистов были сосредоточены на том, чтобы проанализировать представляющие интерес исследования и примеры эффективной практики и определить круг задач для научных исследований в сфере здравоохранения в целях дальнейшего изучения этой проблемы. Основной ее целью стали поиск эф-

фективных инструментов для управления инфодемии и создание общества науки и практики. В качестве основных факторов риска для здоровья населения были выделены: проблемы с идентификацией достоверной доказательной информации могут существенно увеличить уровень тревожных нарушений, стать причиной неправильного, в том числе, вредного для здоровья поведения, способствовать пассивности и апатии в отношении пандемии, поощрять ксенофобию, дискриминацию и стигматизацию. Поэтому необходимо изменить коммуникативный стиль и рассматривать ее как интервенцию в сфере общественного здоровья. В частности, информация должна быть открытой и прозрачной, с акцентом на то, что поскольку новая коронавирусная инфекция появилась несколько месяцев назад, наши знания о ней меняются по мере накопления массива данных. Эффективные меры требуют слаженной работы мультидисциплинарной команды, поэтому в конференцию были включены следующие области: эпидемиология и общественное здравоохранение; прикладная математика, анализ и обработка данных; цифровое здравоохранение и применение новых технологий; социальные и поведенческие науки; исследования в области СМИ и журналистики; маркетинг, пользовательское взаимодействие и дизайн приложений; информирование о рисках и связи с общественностью; этика и надлежащее управление, а также другие соответствующие научные дисциплины и области практической деятельности, а также учреждения системы ООН и органы здравоохранения.

В качестве главных задач были выделены: организация междисциплинарной деятельности по противодействию инфодемии; анализ существующих примеров и инструментов изучения, измерения и противодействия инфодемии; определение тем для научных исследований в области здравоохранения для привлечения внимания к этой новой сфере научных знаний и обеспечение необходимых ресурсов; формирование сообщества специалистов-практиков и исследователей.

Среди представленных выступлений были: «Эпидемиология и связи с новой научной дисциплиной инфодемиология» представителя ВОЗ Р. Льюис, Д. Прибыльского из Американского центра профилактики и контроля заболеваний, США; Л. Жу Китайского центра контроля заболеваний и профилактики, КНР; Л. Эспинозы из Европейского центра профилактики заболеваний и контроля; «Изучение инфодемии COVID-19 в цифровую эру» С. Омер, Йельский университет, США; «Социальные медиа и коллективное поведение: перспектива науки о медиа», А. Бехман, университет Архуса, Дания; Наука об инфодемии через социальные медийные платформы», Н. Джонсон, Университет Джорджа Вашингтона, США; «Культура дезинформации: медиа, мотивация, ответы», Х. Вассерман, Университет Кейп Тауна, ЮАР.

Итогом конференции стал консенсус о том, что даже при наличии доступа к качественной информации остаются барьеры, которые необходимо будет преодолеть для принятия рекомендованных мер. Как и возбудители болезни во время эпидемии, ложная информация распространяется быстро и широко, осложняя осуществление противоэпидемических мероприятий. Инфодемию

невозможно прекратить, но ей можно противодействовать. В целях эффективного противодействия ей ВОЗ призывает вести работу по адаптации, разработке, проверке и оценке новых научно обоснованных мероприятий и практик, направленных на предупреждение, выявление и пресечение фактов распространения неточной и ложной информации.

ПРОДОЛЖАЕТСЯ ПОДПИСКА

на научно-практический рецензируемый журнал

«Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В.М. Бехтерева»

Учредителем журнала, основанного в 1896 году Владимиром Михайловичем Бехтеревым, является ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В.М. Бехтерева» Минздрава России. Издание входит в рекомендованный ВАК РФ перечень научных журналов для опубликования основных научных результатов диссертаций. Выходит 4 раза в год.

В редакционный совет журнала входят известные российские ученые, врачи-психиатры и психологи, а также представители ведущих научных учреждений в области психиатрии и психологии из стран дальнего и ближнего зарубежья.

Подписаться на журнал можно в любом почтовом отделении.
Подписной индекс по каталогу агентства «Роспечать» —

70232 (полугодовая подписка)

**Требования к содержанию и оформлению статей,
направляемых в журнал
«Обозрение психиатрии и медицинской психологии
им. В.М. Бехтерева»**

можно посмотреть на сайте журнала:

<https://www.bekhterevreview.com/jour>

Бринтелликс обладает дозозависимым действием на все симптомы депрессии



КРАТКАЯ ИНСТРУКЦИЯ по применению лекарственного препарата **БРИНТЕЛЛИКС**

Регистрационный номер: ЛП-003422 Международное непатентованное название: вортиоксетин. Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг, 10 мг и 20 мг. Фармакотерапевтическая группа: антидепрессант. **ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ** Бринтелликс показан для лечения больших депрессивных эпизодов у взрослых, **ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ** Гиперчувствительность к активному веществу или какому-либо компоненту препарата. Одновременное применение с неселективными ингибиторами моноаминоксидазы (ММАО) или с селективными ингибиторами МАО А (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). Детский и подростковый возраст до 18 лет (безопасность и эффективность не установлены). **С осторожностью:** тяжелая почечная и печеночная недостаточность; мания и гипомания; фармакологически неконтролируемая эпилепсия, судорожные припадки в анамнезе; выраженное суицидальное поведение; цирроз печени; склонность к кровотечениям; одновременный прием с ингибиторами МАО В (селегилином, разагилином); серотонинергическими лекарственными препаратами; препаратами, снижающими порог судорожной готовности; литием, триптофаном; лекарственными препаратами, содержащими зверобой продырявленный; пероральными антикоагулянтами и лекарственными препаратами, влияющими на тромбоцитарную функцию; препаратами, способными вызвать гипонатриемию; электросудорожная терапия; пожилой возраст. **СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ** **Режим дозирования:** Начальная и рекомендуемая доза Бринтелликса у взрослых пациентов младше 65 лет составляет 10 мг однократно в сутки. В зависимости от индивидуальной реакции пациента суточная доза может быть увеличена до максимальной дозы 20 мг вортиоксетина один раз в сутки или снижена до минимальной дозы 5 мг вортиоксетина один раз в сутки. После полного разрешения симптомов депрессии рекомендовано продолжать лечение в течение, по крайней мере, 6 месяцев для закрепления антидепрессивного эффекта. **Прекращение лечения:** Пациенты, получающие лечение вортиоксетином, могут одномоментно прекратить прием лекарственного препарата без необходимости постепенного понижения дозы (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Особые группы пациентов** **Пожилые пациенты** У пациентов ≥ 65 лет в качестве начальной дозы всегда следует использовать минимальную эффективную дозу Бринтелликса 5 мг однократно в сутки. Необходимо соблюдать осторожность при лечении пациентов ≥ 65 лет с применением доз выше 10 мг вортиоксетина однократно в сутки, так как данные о применении препарата у этой группы пациентов ограничены (см. раздел «Особые указания»). **Ингибиторы цитохрома P450** В зависимости от индивидуальной реакции пациента может потребоваться снижение дозы Бринтелликса в случае присоединения терапии индукторами цитохрома P450 широкого спектра (например, рифампицином, карбамазепином, фенитоином) (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными средствами»). **Дети**

и подростки (младше 18 лет) Безопасность и эффективность Бринтелликса у детей и подростков в возрасте до 18 лет не установлена. Данные по этой группе пациентов нет (см. раздел «Особые указания»). **Способ применения** Бринтелликс предназначен для приема внутрь. Покрытые пленочной оболочкой таблетки можно принимать вне зависимости от приема пищи. **ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ** Сводная характеристика профиля безопасности Наиболее частой нежелательной реакцией была тошнота. Как правило, тошнота имела легкую или умеренную степень тяжести и возникала в первые 2 недели лечения. Реакции в основном были кратковременными и не приводили к прекращению лечения. Нежелательные реакции со стороны желудочно-кишечного тракта, такие как тошнота, чаще встречались у женщин, чем у мужчин. **Пожилые пациенты** Для доз вортиоксетина 10 мг и выше один раз в сутки уровень выбывания из исследований был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет. Для доз вортиоксетина 20 мг один раз в сутки случаи возникновения тошноты и запоров был выше у пациентов в возрасте ≥ 65 лет (42% и 15%, соответственно) по сравнению с пациентами < 65 лет (27% и 4%, соответственно) (см. раздел «Особые указания»). **Сексуальная дисфункция** В клинических исследованиях сексуальная дисфункция оценивалась с использованием ASEX (Аризонская шкала сексуальной функции). Дозы от 5 до 15 мг не демонстрировали отличия от плацебо. Однако прием дозы вортиоксетина 20 мг ассоциировался с повышением частоты возникновения сексуальной дисфункции (TESD) (см. раздел «Фармакологические свойства»). **Класс-специфический эффект** Эпидемиологические исследования преимущественно с участием пациентов в возрасте 50 лет и старше выявили повышение риска перелома костей у пациентов, принимающих лекарственные препараты, относящиеся к соответствующим фармакологическим классам антидепрессантов (СИОЗС и ТЦА). Механизм, обуславливающий такой риск, неизвестен, также как неизвестно относится ли этот риск к приему вортиоксетина. **Гипонатриемия** На фоне применения антидепрессантов с серотонинергическим эффектом (СИОЗС, СИОЗСН) сообщалось о редких случаях возникновения гипонатриемии, вероятно вследствие синдрома неадекватной секреции антидиуретического гормона. Следует проявлять осторожность при применении вортиоксетина у пациентов из групп высокого риска, таких как пожилые пациенты, пациенты с циррозом печени или пациенты, одновременно получающие терапию лекарственными препаратами, которые могут вызывать гипонатриемию. Следует по возможности отменить вортиоксетин у пациентов с симптоматической гипонатриемией и провести соответствующие медицинские вмешательства, направленные на коррекцию их состояния. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами** Бринтелликс не оказывает или оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами. Тем не менее, поскольку отмечались нежелательные реакции, например, головокружение, пациенты должны соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами или при работе с опасными механизмами особенно в начале лечения вортиоксетином или при изменении его дозы. **СРОК ГОДНОСТИ** 4 года **УСЛОВИЯ ОТПУСКА ИЗ АПТЕК** По рецепту врача.

RU-BRIN-0032

МАТЕРИАЛ ПРЕДНАЗНАЧЕН ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ (ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИХ) РАБОТНИКОВ
ПЕРЕД ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ, ПОЖАЛУЙСТА, ОЗНАКОМЬТЕСЬ С ИНСТРУКЦИЕЙ ПО ПРИМЕНЕНИЮ

Lundbeck



ООО «ЛУНДБЕК РУС»
107045 г. Москва, Последний переулочек, д.17
тел.: (495) 380 31 97
e-mail: russia@lundbeck.com
www.lundbeck.ru

Brintellix
vortioxetine

Лечить больше, чем расстройство настроения!

РЕКЛАМА