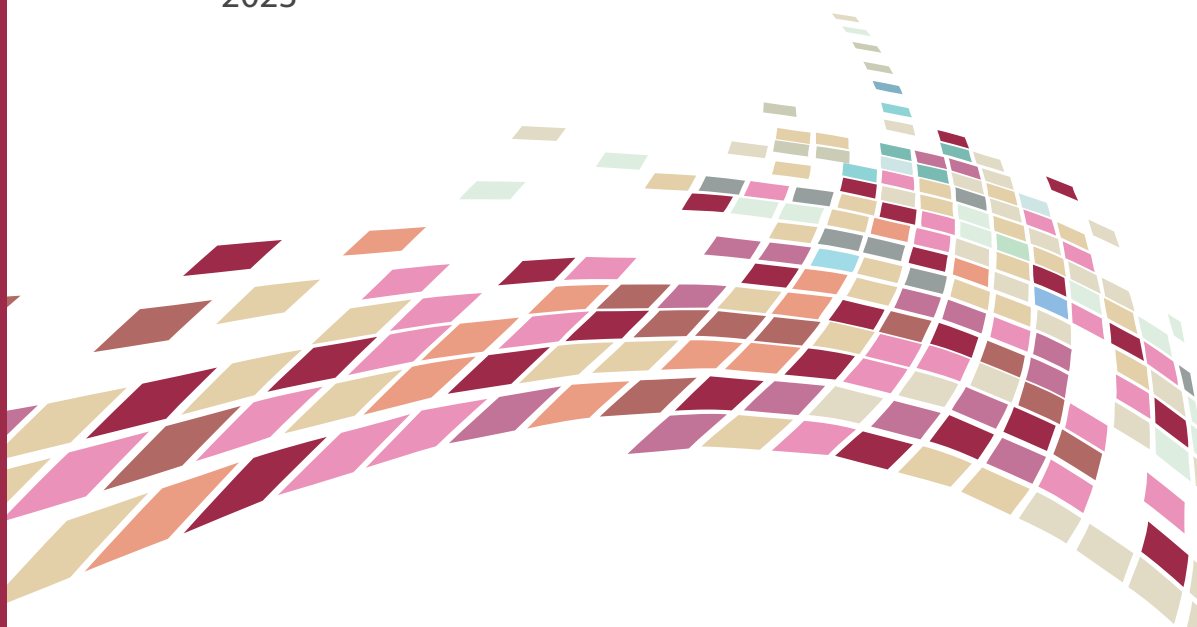




Национальный медицинский
исследовательский центр
психиатрии и неврологии
им. В. М. Бехтерева

Диагностика и лечение
психических
и наркологических
расстройств:
современные подходы
Сборник методических рекомендаций

Выпуск 6
2023



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

**Диагностика и лечение психических
и наркологических расстройств:
современные подходы**

Сборник методических рекомендаций

Выпуск 6

Санкт-Петербург
2023

Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова. Выпуск 6. — СПб.: Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2023. — 536 с.

ISBN 978-5-91258-508-1

Рецензенты издания:

Петрова Наталия Николаевна — заведующая кафедрой психиатрии и наркологии ФГБОУ ВО «Санкт-Петербургский государственный университет», д. м. н., профессор.

Бабин Сергей Михайлович — профессор кафедры психотерапии, медицинской психологии и сексологии СЗГМУ им. И. И. Мечникова, д. м. н., профессор.

Коллектив авторов:

А. С. Автеник, Н. И. Ананьева, А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова, Н. В. Баранок, В. А. Богачева, М. М. Бондарева, В. В. Бочаров, М. О. Бочарова, Ю. В. Буряк, Б. Г. Бутота, Е. Э. Вайман, А. В. Васильева, А. В. Второв, М. А. Ганзенко, Р. Ф. Гасанов, Е. С. Герасимчук, Н. А. Гомзякова, А. Ю. Гончаренко, В. В. Гречкина, А. А. Дмитрикова, И. В. Добряков, Д. А. Емелина, И. С. Ефремов, Н. М. Залуцкая, И. А. Заплаткин, Д. В. Захаров, М. В. Иванов, К. А. Идрисов, Р. Д. Илюк, Ю. В. Исаенко, К. А. Казанков, Т. А. Караваяева, Е. Д. Касьянов, С. А. Катышев, М. Н. Клочков, Д. В. Ковлен, В. Л. Козловский, А. Г. Кондинский, Д. Н. Костерин, Ю. В. Коцюбинская, А. П. Коцюбинский, И. В. Кравченко, Е. М. Крупицкий, Е. С. Курасов, О. В. Лепик, Л. В. Лукина, Н. Б. Лутова, С. В. Ляшковская, Г. Э. Мазо, О. В. Макаревич, И. В. Макаров, А. А. Марченко, В. П. Минеев, В. А. Михайлов, А. Г. Нарышкин, Р. Ф. Насырова, Н. Г. Незнанов, А. И. Нечаева, И. А. Орлов, Н. Н. Петрова, А. А. Пичиков, Н. Г. Пономаренко, М. Ю. Попов, Е. С. Прохоренко, Д. С. Радионов, Г. В. Рукавишников, К. В. Рыбакова, Д. М. Сарайкин, Н. В. Семенова, Т. А. Скоромец, Е. П. Скурат, А. В. Смирнова, М. Ю. Сорокин, В. В. Становая, Д. А. Старунская, А. А. Степанова, И. К. Стулов, С. А. Трофимова, И. В. Фурсова, М. А. Хобейш, Л. А. Хубларова, И. В. Хяникяйнен, Ю. С. Черная, В. К. Шамрей, А. М. Шишкова, Н. А. Шнайдер, О. Ю. Щелкова, Ю. С. Шойгу

СОДЕРЖАНИЕ

<i>С. В. Ляшковская, Т. А. Караваева, А. Г. Кондинский</i> Совершенствование оказания медико-психологической и психотерапевтической помощи в амбулаторных условиях	5
<i>Н. В. Семенова, А. Ю. Гончаренко, С. В. Ляшковская, М. Ю. Попов, В. К. Шамрей, Е. С. Курасов, А. А. Марченко, Н. Г. Незнанов</i> Организация оказания медицинской помощи лицам с посттравматическим стрессовым расстройством: методические рекомендации	32
<i>Е. Д. Касьянов, Г. В. Рукавишников, М. А. Ганзенко, Г. Э. Мазо</i> Генетическое и семейное консультирование лиц с психическими расстройствами	60
<i>Н. В. Семенова, Н. Н. Петрова, В. А. Михайлов</i> Междисциплинарный подход к диагностике и терапии транзиторных расстройств сознания: методические рекомендации	81
<i>В. В. Становая, М. В. Иванов</i> Современные возможности и методы коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии: методические рекомендации	96
<i>В. Л. Козловский, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик, М. Ю. Попов</i> Резистентная психическая патология: купирование психомоторного возбуждения.....	111
<i>А. П. Коцюбинский, Б. Г. Бутوما, Ю. В. Исаенко, А. А. Степанова</i> Терапевтическая резистентность в клинике непсихотических расстройств шизофренического спектра.....	124
<i>И. В. Макаров, Д. А. Емелина, Р. Ф. Гасанов, И. В. Кравченко, А. С. Автеньюк, Е. С. Прохоренко</i> Наследственные болезни обмена (НБО) у детей с умственной отсталостью и аутизмом: биохимический скрининг и возможности коррекции.....	139
<i>А. А. Пичиков</i> Терапия резистентных форм нервной анорексии	158
<i>Н. А. Гомзякова, А. А. Дмитрикова, И. В. Хяникяйнен, О. Ю. Щелкова, Н. М. Залуцкая</i> Психосоциальная адаптация лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями...	193
<i>А. В. Васильева, Т. А. Караваева, Н. Г. Незнанов, К. А. Идрисов, Д. В. Ковлен, Н. Г. Пономаренко, Д. С. Радионов, Д. А. Старунская, Ю. С. Шойгу</i> Посттравматическое стрессовое расстройство в парадигме доказательной медицины: патогенез, клиника, диагностика и терапия	218
<i>А. М. Шишкова, В. В. Бочаров, А. В. Смирнова, Ю. С. Черная, Д. М. Сарайкин</i> Некоторые аспекты профилактики стресс-обусловленных расстройств в ситуации болезни близкого у родственников, опекающих больных с хронической соматической патологией или психическими расстройствами	245
<i>Н. Б. Лутова, О. В. Макаревич, М. А. Хобейш, М. Ю. Сорокин, М. О. Бочарова, Е. С. Герасимчук</i> Метод оценки семейного бремени родственников больных с тяжелыми психическими расстройствами	259

<i>Р. Ф. Насырова, Н. А. Шнайдер, В. В. Гречкина, Е. Э. Вайман</i> Фармакометаболизм вальпроевой кислоты	275
<i>Е. М. Крупицкий, К. В. Рыбакова, А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова, И. С. Ефремов</i> Фармакогенетические аспекты терапии химических зависимостей	342
<i>Р. Д. Илюк, К. А. Казанков, Н. В. Баранок, А. И. Нечаева, Е. П. Скурат, И. А. Заплаткин, Е. М. Крупицкий</i> Применение препарата Прегабалин в составе комплексной терапии синдрома отмены опиоидов	365
<i>Н. И. Ананьева, И. К. Стулов, Л. В. Лукина</i> Использование магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств.....	400
<i>В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, С. А. Трофимова, Ю. В. Коцюбинская, Ю. В. Буряк, В. А. Богачева, И. В. Фурсова, Л. А. Хубларова</i> Интегративная терапия постинсультных когнитивных нарушений	425
<i>В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, И. В. Фурсова, Ю. В. Коцюбинская, С. А. Трофимова, Ю. В. Буряк</i> Лечение постуральных деформаций при болезни Паркинсона.....	441
<i>Ю. В. Коцюбинская, В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, И. В. Фурсова, С. А. Трофимова, Ю. В. Буряк</i> Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в практике невролога и психиатра.....	461
<i>М. Н. Клочков, Т. А. Скоромец, А. Г. Нарышкин, А. В. Второв, М. М. Бондарева, С. А. Катъшев, В. П. Минеев, И. А. Орлов</i> Дифференцированная коррекция спастических синдромов при заболеваниях и травмах ЦНС	482
<i>С. А. Трофимова, В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, Ю. В. Коцюбинская</i> Психические симптомы рассеянного склероза	494
<i>И. В. Добряков</i> Стрессовые расстройства у детей и подростков	513

Совершенствование оказания медико-психологической и психотерапевтической помощи в амбулаторных условиях

С. В. Ляшковская, Т. А. Караваева, А. Г. Кондинский

ВВЕДЕНИЕ

Потребность в развитии государственных форм оказания медико-психологической и психотерапевтической помощи обусловлена, с одной стороны, ростом уровня заболеваемости психогенными расстройствами, с другой — повышением активного спроса у населения на услуги психологов и психотерапевтов. Вступивший с июля 2023 г. в действие приказ Минздрава РФ от 14 октября 2022 г. № 668н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения» включает положения об организации деятельности психотерапевтического кабинета (приложения 10–12 к Порядку), кабинета медико-психологического консультирования (приложения 13–15 к Порядку), кабинета (отделения) медико-психологической помощи (приложения 19–21 к Порядку). Все эти кабинеты могут быть организованы как в медицинских организациях, оказывающих психиатрическую помощь (например, психоневрологический диспансер или центр психического здоровья), так и в общесоматической сети (например, в поликлиниках или многопрофильных стационарах). Эти нововведения расширяют возможности организации медико-психологической и психотерапевтической помощи в амбулаторных условиях, что является предпочтительным по целому ряду причин.

При психотерапии и оказании медико-психологической помощи лечебный эффект является следствием непосредственного общения пациента и врача-психотерапевта, применяемые патогенетически-ориентированные методы психотерапии предполагают относительно длительный период лечения, наилучшие результаты психотерапевтического вмешательства достигаются через изменения в системе личностного функционирования и отношений пациента и, в частности, в его микросоциальном окружении. Эти особенности предполагают проведение психотерапии именно в амбулаторных условиях. Поэтому амбулаторный вариант оказания психотерапевтической помощи является основным.

Оказание психотерапевтической помощи в амбулаторных условиях обладает рядом преимуществ:

- доступность для населения, связанная с организацией кабинетов в непосредственной близости от места проживания;
- меньший уровень стигматизации: человеку психологически легче обратиться за помощью к психологу и психотерапевту, чем к психиатру, особенно в случае расположения кабинетов в учреждении общесоматического профиля;
- возможность организации широкого скрининга состояния пациентов во время первого обращения к специалисту с целью оперативного выявления

- состояний, требующих неотложной кризисной помощи, особого внимания и/или дальнейшей маршрутизации;
- сохранение привычного образа жизни и имеющегося уровня социальной адаптации, что особенно важно для людей с нетяжелыми психическими расстройствами;
 - возможность большей общей длительности периода посещений пациентом специалиста, по сравнению со стационарными условиями.

Показания для оказания помощи в амбулаторных условиях включают широкий круг невротических, связанных со стрессом и других непсихотических психических расстройств, психотических психических расстройств в состоянии ремиссии, аддикций и соматических заболеваний. Доля пограничных психических расстройств в общей структуре заболеваемости психическими расстройствами составляет более половины. Клинико-психологическая и психотерапевтическая помощь являются неотъемлемыми составляющими лечения таких расстройств в амбулаторных условиях.

В связи с расширением объема психотерапевтической и медико-психологической помощи в медицинских учреждениях амбулаторного звена здравоохранения возникает настоятельная необходимость актуализации рекомендаций относительно организации работы специализированных кабинетов и работающих в них специалистов, определения единых подходов к планированию и нормированию профессиональной деятельности в области охраны психического здоровья.

Настоящие методические рекомендации включают актуальную информацию о принципах и подходах к организации работы врача-психотерапевта и клинического психолога в структурных подразделениях амбулаторной формы организации медицинской помощи, с акцентом на специфику организации и содержание работы в трех разных типах кабинетов: психотерапевтическом, медико-психологической помощи и медико-психологического консультирования.

Общие принципы и подходы к организации психотерапевтической и медико-психологической помощи в амбулаторных условиях

Организация амбулаторной психотерапевтической и медико-психологической помощи пациентам должна реализовываться на основании актуальных клинических рекомендаций, в соответствии с действующим Порядком оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия» и утвержденными стандартами медицинской помощи, и основываться на следующих принципах:

1. Принцип доступности подразумевает приближение психотерапевтической и психологической помощи к населению и реализуется включением структурных подразделений, оказывающих психотерапевтическую и медико-психологическую помощь, в состав лечебно-профилактических учреждений различного профиля, специализированные центры, поликлиники, диспансеры, многопрофильные больницы.

2. Принцип системности обеспечивается включением в общую систему медицинской помощи, с активным междисциплинарным взаимодействием врачей-психотерапевтов и медицинских психологов со всеми необходимыми службами для обеспечения комплексного персонализированного подхода.

3. Принцип непрерывности предполагает участие врача-психотерапевта и медицинского психолога в ведении пациента на всех этапах лечебно-диагностического процесса и реализуется в различных медико-реабилитационных мероприятиях.

Содержательные алгоритмы медико-психологической и психотерапевтической помощи ориентируются на:

1) современные представления о биопсихосоциальных факторах в этиологии, патогенезе и лечении психических, поведенческих расстройств и психосоматической патологии;

2) адекватное использование структурных компонентов системы психотерапевтической помощи (*психотерапевтических кабинетов, отделений, центров, их штатного, материально-технического оснащения и оборудования*) и ее содержание (*направлений, форм, методов, приемов и техник*) для выполнения стандартов диагностики и лечения психических расстройств;

3) этические нормы, стандарты профессионального образования и стандарты оказания медицинской помощи.

Психотерапевтическая помощь — это комплекс мероприятий, направленных на оказание специализированной медицинской помощи лицам с различными пограничными психическими расстройствами и иными заболеваниями, в этиопатогенезе которых личностно-психологические и психосоциальные факторы играют существенную роль, и включает в себя профилактику, диагностику, лечение и реабилитацию при психических расстройствах и расстройствах поведения методами психотерапии.

Психотерапевтическая помощь предполагает применение ряда дифференцированных подходов, методов и методик, связанных с задачами диагностики, определение целей и мишеней психотерапевтического вмешательства и собственно проведение психотерапевтического лечения. Основным инструментом реализации такого подхода является разработка для каждого пациента индивидуальной программы помощи посредством проведения: а) многомерной диагностики с определением многоосевого клинического и функционального диагноза; б) системы лечебных и реабилитационно-профилактических мероприятий в виде психотерапии в сочетании с медикаментозным лечением и различными мероприятиями психосоциального характера.

Таким образом, психотерапевтическая помощь предполагает участие разных специалистов на своих этапах: врача-психотерапевта на этапе диагностики и при проведении собственно психотерапевтического лечения, медицинского психолога на этапе диагностики, планирования и реализации лечебно-реабилитационных мероприятий, специалистов различного профиля на этапе диагностики и, при необходимости, лечения сопутствующих расстройств.

Медико-психологическая помощь — это комплекс мероприятий, направленных на профилактику, диагностику, коррекцию и реабилитацию, которые осуществляются медицинским психологом, организационно и содержательно включенным в оказание медицинской помощи населению. Медико-психологическая помощь является важной составляющей психотерапевтической и психиатрической помощи, а также включена в другие области клинической медицины в виде клинико-психологического сопровождения лечебного процесса.

Деятельность медицинского психолога направлена на психологическую диагностику, повышение психических ресурсов и адаптационных возможностей человека, на гармонизацию психического развития, охрану здоровья, профилактику и психологическую реабилитацию.

Объектом клинической психологии является человек с трудностями адаптации и самореализации, связанными с его физическим, социальным и духовным состоянием.

Предметом профессиональной деятельности медицинского психолога являются психические процессы и состояния, индивидуальные и межличностные особенности, социально-психологические феномены, проявляющиеся в различных областях человеческой деятельности.

Медицинский психолог в указанных выше областях выполняет следующие виды деятельности: консультативную, диагностическую, экспертную, коррекционную, профилактическую, реабилитационную.

Показания к проведению психотерапии приведены в соответствующих клинических рекомендациях по лечению различных психических и поведенческих расстройств и соматических заболеваний.

Показания к психотерапии определяются ролью психосоциальных факторов в этиопатогенезе заболевания, возможными последствиями перенесенного ранее или текущего психического расстройства заболевания, а также особенностями клинической ситуации.

Чем больше роль психосоциальных факторов в этиопатогенезе заболевания, тем более показана психотерапия и тем большее место она занимает в системе лечебных воздействий. Иными словами, чем более выражена психогенная природа заболевания (то есть, чем более понятна причинная связь между ситуацией, личностью и имеющимся расстройством), тем более адекватным и необходимым становится применение психотерапевтических методов.

Оказание психотерапевтической помощи осуществляется при психических расстройствах и расстройствах поведения, в этиопатогенезе которых психосоциальные факторы играют существенную роль, способствуя их возникновению, развитию и/или усложняя их течение, включая:

- расстройства настроения (аффективные расстройства), F3;
- невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства, F4;
- поведенческие синдромы, связанные с физиологическими нарушениями и физическими факторами, F5;

- расстройства личности и поведения в зрелом возрасте, F6;
- эмоциональные расстройства и расстройства поведения, начинающиеся в детском и подростковом возрасте, F8;
- расстройства психологического (психического) развития, F9;
- состояния, которые можно отнести к рубрике Z55–65: потенциальная опасность для здоровья, связанная с социально-экономическими и психосоциальными обстоятельствами (проблемы, связанные с образованием и адаптацией к учебному процессу, с работой и безработицей, с обстоятельствами жилищного и экономического характера, с адаптацией к изменению образа жизни, проблемы, связанные с неблагоприятными жизненными событиями в детстве, проблемы с воспитанием ребенка, с близкими людьми, включая семейные обстоятельства, а также с различными другими психосоциальными обстоятельствами).

Показания к проведению психотерапии могут быть также при более тяжелых психических расстройствах, в случае наличия личностно-психологических факторов, поддерживающих нарушения психосоциальной адаптации, включая:

- органические (симптоматические), психические расстройства, F06–F07;
- психические расстройства и расстройства поведения, вызванные употреблением психоактивных веществ, F1;
- шизофрению, шизотипические и бредовые расстройства, F2.

Таким образом, психотерапия назначается в качестве основного метода лечения при психических расстройствах, при которых психогенный фактор является ведущим в этиопатогенезе расстройства (входящих в рубрику F4 МКБ-10), а также как дополнительного при широком круге других психических и поведенческих расстройств (в том числе определяемых в качестве сопутствующего диагноза при соматических расстройствах), при которых психосоциальные факторы не являются ведущими в этиопатогенезе расстройства, но могут влиять на формирование клинической картины, определять отношение к болезни и мотивацию к лечению, усиливать социально-психологическую дезадаптацию, а также составлять ресурс восстановления и реабилитации.

В амбулаторных условиях показано психотерапевтическое лечение пациентов с неосложненными формами пограничных психических расстройств, кризисными состояниями без суицидоопасных тенденций, психическими расстройствами в стадии устойчивой ремиссии, с отсутствием выраженной сопутствующей соматической и психосоматической патологии, легкой выраженностью психосоциальной дезадаптации, отсутствием аффективных нарушений средней и тяжелой степени, отсутствием суицидального риска.

В условиях дневного стационара показано лечение пациентов, состояние которых характеризуется большей выраженностью симптоматики, не позволяет полностью нормально социально функционировать и справляться с профессиональными и бытовыми обязанностями, но не имеющих показаний для направления в стационар, нуждающихся в интенсивной психотерапии и/или медикаментозной терапии, в том числе с применением инъекционных форм препаратов,

либо нуждающихся в продолжении интенсивного наблюдения, лечения и реабилитации после выписки из стационара.

Стационарное лечение показано пациентам, нуждающимся в проведении психотерапии и/или подборе фармакотерапии в стационаре; например, при:

- выраженной психопатологической симптоматике;
- хронических и тяжелых формах невротических и других пограничных психических расстройств;
- коморбидной психической и соматической патологии;
- ограничительном (избегающем) поведении, приводящем к нарушению социального функционирования;
- плохой переносимости медикаментозной терапии;
- в кризисном состоянии с суицидоопасными тенденциями;
- необходимости изоляции пациента от воздействия психотравмирующего фактора;
- наличии у пациента социального окружения, которое представляет собой постоянный источник декомпенсации и настолько тяжелого эмоционального стресса, что амбулаторное оказание психотерапевтической помощи является невозможным.

Клинические модели оказания психотерапевтической помощи в амбулаторных условиях

В каждом конкретном случае показания к психотерапии определяются не только клиническими проявлениями заболевания, но и индивидуально-психологическими особенностями пациента, в частности его мотивацией к получению психотерапевтической помощи, готовностью и способностью к участию в психотерапевтической работе.

В первую очередь способность и готовность к психотерапевтическому лечению определяется имеющейся у пациента так называемой внутренней картиной болезни, то есть совокупностью его представлений о характере и причинности имеющихся у него расстройств.

При психогенных расстройствах можно встретить следующие типы внутренней картины болезни: соматоцентрированный тип определяется представлением пациента о том, что его симптомы полностью обусловлены патологией со стороны физического организма, социоцентрированный тип подразумевает представления об определяющей роли неблагоприятного влияния внешних обстоятельств, личностно-центрированный тип предполагает осознание связи своего расстройства с особенностями функционирования собственной личности. Коррекция врачом внутренней картины болезни у пациента может быть в разной степени успешной и зависеть в том числе от имеющихся у пациента вторичных выгод, рентных установок, личностных ресурсов.

Сочетание объективных показаний и субъективной позиции пациента по отношению к своему расстройству и лечению позволяет сформулировать следующую

щие модели психотерапевтической помощи, при которых объем и характер мероприятий в рамках ее оказания отличается.

Психотерапевтическая помощь оказывается с учетом следующих возможных клинических моделей.

1. Консультативная модель

Клиническая ситуация: есть признаки наличия психогенных факторов расстройства, мотивации к психотерапии нет, пациент направлен на консультацию к психотерапевту врачом лечебно-диагностического учреждения другого профиля.

Критерии и признаки, определяющие выбор консультативной модели психотерапии:

1. Наличие у пациента психогенных факторов расстройства.
2. Личностная, трудовая, социальная дезадаптация различной степени.
3. Наличие у пациента низкой мотивации или резистентности (невосприимчивости) к психотерапии (рентные установки, низкий интеллект или негибкость мышления, психический инфантилизм, тормозящие влияния личностно-психогенных образований).

Профессиональные действия врача-психотерапевта направлены на диагностические задачи: на выявление психосоциальных факторов расстройства, роли и места психогенных компонентов в структуре имеющихся нарушений, выявление показаний к проведению психотерапии, а также особенностей мотивации к лечению и ее коррекцию. Осуществляется в виде индивидуальной или семейной консультации, при необходимости назначения дополнительных диагностических мероприятий (психодиагностического обследования, консультаций специалистов, инструментальных и лабораторных исследований по показаниям). Завершается формулированием заключения, выдачей рекомендаций, направлением на лечение у врача-психиатра, других врачей при наличии показаний. В этой модели возможно назначение фармакотерапии.

2. Симптом-центрированная модель

Клиническая ситуация: есть признаки наличия психогенных факторов расстройства и есть мотивация к устранению симптомов, пациент имеет соматоцентрированную внутреннюю картину болезни.

Критерии и признаки, определяющие выбор симптом-центрированной модели психотерапии:

1. Наличие у пациента психогенных факторов расстройства.
2. Личностная, трудовая, социальная дезадаптация различной степени.
3. Понимание пациентом существования связи имеющегося у него расстройства с психологическими факторами.
4. Согласие пациента с возможностью улучшения состояния и устранения симптомов расстройства психотерапевтическими методами, при отсутствии

мотивации или возможности менять свою жизненную и микросоциальную ситуацию, и отсутствие желания или возможности связывать свое состояние с особенностями собственной личности.

Профессиональные действия врача-психотерапевта направлены на купирование или уменьшение выраженности симптомов психического расстройства посредством применения методов психотерапии или психотерапевтического потенцирования других симптоматических лечебных интервенций. Необходима соответствующая мотивация пациента. Осуществляется в индивидуальной, семейной, групповой формах (также в форме психотерапевтической среды в стационарных условиях).

Симптом-центрированный вариант психотерапевтической помощи при невротических расстройствах предполагает непосредственное воздействие на симптомы болезни психотерапевтическими методами. Возможно сочетание с медикаментозным лечением.

3. Социоцентрированная модель

Клиническая ситуация: есть признаки наличия психогенных факторов расстройства и есть мотивация на психотерапевтическую помощь с целью устранения или разрешения неблагоприятной микросоциальной ситуации.

Критерии и признаки, определяющие социоцентрированную модель психотерапии:

1. Наличие у пациента психогенных факторов расстройства.
2. Личностная, трудовая, социальная дезадаптация различной степени.
3. Понимание пациентом существования связи имеющегося у него расстройства с психологическими факторами, связанными с внешней жизненной ситуацией.
4. Отсутствие желания или возможности связывать свое состояние с особенностями функционирования собственной личности.

Социоцентрированный вариант психотерапии при невротических расстройствах направлен на оптимизацию связей пациента с ближайшим социальным окружением, решение актуального жизненного конфликта, улучшение межличностного функционирования.

Профессиональные действия врача-психотерапевта направлены на различные аспекты социального функционирования пациента, коррекцию его взаимоотношений с членами семьи, ближним и дальним окружением, коллегами, с целью воздействия на отдельные механизмы этиопатогенеза расстройства. Применение этой модели возможно в случае, когда характер связей пациента с различными фигурами его окружения обеспечивает психогенное влияние на возникновение и/или течение расстройства. Необходима соответствующая мотивация пациента. Осуществляется в индивидуальной, семейной, групповой формах (в форме психотерапевтической среды в стационарных условиях). Может дополняться фармакотерапией при наличии показаний.

4. Личностно-центрированная модель

Клиническая ситуация: есть признаки наличия психогенных факторов расстройства и есть мотивация на психотерапевтическую помощь с целью коррекции паттернов функционирования собственной личности.

Критерии и признаки, определяющие личностно-центрированную модель психотерапии:

1. Наличие у пациента признаков психогенного расстройства.
2. Личностная, трудовая, социальная дезадаптация различной степени.
3. Понимание пациентом существования связи имеющегося у него расстройства с психологическими факторами.
4. Согласие пациента с наличием связи нарушенного состояния с особенностями функционирования собственной личности.

Личностно-центрированный вариант психотерапии направлен на реконструкцию внутреннего мира личности пациента — коррекцию неадекватных, самофрустрирующих стереотипов переживания и поведения, а также выработку новых, более зрелых и конструктивных способов восприятия, переживания и поведения.

Профессиональные действия врача-психотерапевта направлены на коррекцию интрапсихических механизмов этиопатогенеза расстройства. Применение данной модели возможно в случае, если внутрличностный психогенный фактор является ведущим. Необходима соответствующая мотивация пациента. Осуществляется в индивидуальной, семейной, групповой формах (в форме психотерапевтической среды в стационарных условиях). Может дополняться фармакотерапией при наличии показаний.

5. Суппортивная модель

Критерии и признаки, определяющие суппортивную модель психотерапии:

1. Наличие у пациента психического расстройства, в этиопатогенезе которого психологический фактор играет дополнительную роль.
2. Личностная, трудовая, социальная дезадаптация различной степени.
3. Понимание пациентом влияния психологических факторов на имеющиеся у него психические расстройства
4. Согласие пациента с возможностью улучшения личностного функционирования психотерапевтическими методами.

Суппортивная психотерапия направлена на повышение социальной адаптации, правильного представления о расстройстве и адекватного к нему отношения, коррекцию системы представлений, паттернов реагирования и оптимизацию общения, а также раскрытие содержательной стороны патогенных переживаний, перестройку системы отношений и нахождение адекватных форм психологической компенсации.

Профессиональные действия врача-психотерапевта направлены на восстановление и поддержание возможного уровня психологической и социально-психологической адаптации пациента в случаях, когда на предыдущих этапах лече-

ния достигнуты необходимые результаты, а также в случаях, когда полного излечения пациента достичь невозможно в силу наличия выраженного влияния органических, соматических, конституциональных и других эндогенных факторов. Необходима соответствующая мотивация пациента. Осуществляется в индивидуальной, семейной, групповой форме в форме психотерапевтической среды. Может сочетаться с фармакотерапией.

Нормативно-правовые аспекты деятельности врача-психотерапевта и медицинского (клинического) психолога

Регулирование применения психотерапии обеспечивается нормативно-правовыми документами, являющимися базовыми для российского здравоохранения и содержащими основные нормы и принципы охраны здоровья, организации и оказания медицинской помощи населению. Врач-психотерапевт и медицинский (клинический) психолог должны действовать в рамках правового поля медицины прежде всего.

Необходимо учитывать, что психотерапия имеет собственную выраженную специфику, которая заключается в ее интердисциплинарном характере, особенностях контингента пациентов, многообразии концепций, подходов и методов, содержании психотерапевтического процесса в различных сферах применения. Поэтому следует выделить блок нормативных правовых документов, которые содержат нормы, имеющие непосредственное отношение к оказанию психотерапевтической помощи.

Основным законодательным актом, обеспечивающим нормативно-правовое регулирование психотерапевтической деятельности, учитывая ее генетическую связь с психиатрией и близость к ней во многих лечебных и организационных аспектах, является Закон Российской Федерации от 2 июля 1992 г. № 3185-1 «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании». Понятие «психотерапия» и правовые нормы, специально регулирующие оказание психотерапевтической помощи, в настоящем документе отсутствуют. Однако очевидно, что пациентам, нуждающимся в психотерапевтической помощи, должны предоставляться все права и гарантии, закрепленные данным законодательным актом. Непосредственное нормативно-правовое регулирование психотерапевтической помощи в стране осуществлялось и продолжает осуществляться на уровне ведомственных подзаконных нормативных правовых документов.

Следующие нормативные документы задают основные правовые рамки деятельности врача-психотерапевта и медицинской организации, оказывающей психотерапевтическую помощь:

1. Федеральный закон «Об основах охраны здоровья граждан в Российской Федерации» от 21 ноября 2011 г. № 323-ФЗ (с изменениями и дополнениями) определяет основные принципы, по которым осуществляются организация и оказание медицинской помощи.

2. Закон РФ «О психиатрической помощи и гарантиях прав граждан при ее оказании» от 02 июля 1992 г. № 3185-1 (с изменениями и дополнениями) определяет отношения сторон при оказании психиатрической помощи.

3. Порядок оказания медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения (Приказ Минздрава РФ от 14 октября 2022 г. № 668н) определяет участие врачей-психотерапевтов и клинических психологов в обеспечении функций всех основных организационных форм, подразделений и учреждений, оказывающих психиатрическую помощь, предписывает включение психотерапевтической и клиничко-психологической работы в их деятельность, регламентируя количество соответствующих должностей специалистов.

4. Приказ Минздрава РФ от 16 сентября 2003 г. № 438 «О психотерапевтической помощи» содержит «Положение об организации деятельности врача-психотерапевта», «Положение об организации деятельности медицинского психолога, участвующего в оказании психотерапевтической помощи», «Положение об организации деятельности социального работника, участвующего в оказании психотерапевтической помощи», «Положение об организации деятельности психотерапевтического кабинета», «Положение об организации деятельности психотерапевтического отделения», «Положение об организации деятельности психотерапевтического центра», тем самым, прежде всего, определяя основные организационные формы оказания психотерапевтической помощи. В настоящее время оценка положений данного приказа со стороны врачей и юристов неоднозначна и сводится к тому, что они нуждаются в переработке в соответствии с актуальными организационными изменениями.

5. Приказ Минздрава РФ от 24 октября 2002 г. № 325 «О психологической и психиатрической помощи в чрезвычайных ситуациях» (вместе с «Положением об организации психологической и психиатрической помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях») содержит основные указания о порядке взаимодействия специалистов при оказании помощи пострадавшим в чрезвычайных ситуациях.

6. «Номенклатура должностей медицинских работников и фармацевтических работников» (Приказ Минздрава РФ от 2 мая 2023 г. № 205н) определяет возможности кадрового обеспечения структурных подразделений медицинской организации: из каких должностей может быть сформировано штатное расписание. Включает, в ряду прочих, должности врача-психотерапевта, медицинского психолога, нейропсихолога. Наименование должностей должно совпадать с актуальной номенклатурой должностей, чтобы у работников не было проблем с получением льгот, надбавок за стаж и других гарантий, предусмотренных законом.

7. Приказ Минздрава РФ от 07 октября 2015 г. № 700н (с изменениями и дополнениями) «О номенклатуре специальностей специалистов, имеющих высшее медицинское и фармацевтическое образование» включает специальность «психотерапия».

8. Номенклатура медицинских услуг (Приказ Минздрава РФ от 13 октября 2017 г. № 804н, с изменениями и дополнениями на 5 марта 2020 г.) включает перечень медицинских услуг, в том числе относящихся к компетенциям врача-

психотерапевта и медицинского психолога, которые используются при составлении стандартов оказания медицинской помощи при различных нозологиях и клинических состояниях. Номенклатура медицинских услуг используется при разработке клинических рекомендаций, стандартов медицинской помощи, определяет перечень услуг, которые может заявлять медицинская организация.

Медицинский психолог, являясь специалистом в медицинском учреждении, участвует в оказании медицинской помощи. В связи с этим на него распространяются все нормативно-правовые акты (как федеральные, так и подведомственные), имеющие отношение как к медицинской помощи в целом, так и к тому профилю медицинской помощи, в которой занят психолог.

В соответствии с Приказом Минздрава РФ от 2 мая 2023 г. № 205н «Об утверждении Номенклатуры должностей медицинских работников и фармацевтических работников», медицинский психолог относится к медицинским работникам с высшим немедицинским образованием.

Положения, регламентирующие деятельность медицинских психологов, содержатся в приказе Минздрава РФ от 16 сентября 2003 г. № 438 «О психотерапевтической помощи» (положение об организации деятельности медицинского психолога, участвующего в оказании психотерапевтической помощи), в приказе № 391 от 26 ноября 1996 г. «О подготовке медицинских психологов для учреждений, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь».

Участие медицинского психолога в оказании медицинской помощи зафиксировано в действующих порядках оказания медицинской помощи, включающих в себя деятельность медицинского психолога. В настоящее время перечень порядков, в которых так или иначе включены медицинские психологи, довольно велик и охватывает самые разные сферы медицины — от онкологии, педиатрии, акушерства и гинекологии до медицинской реабилитации, наркологии и, конечно же, психиатрии.

Приказом Минздравсоцразвития РФ от 23 июля 2010 г. № 541н (редакция от 9 апреля 2018 г.) «Об утверждении Единого квалификационного справочника должностей руководителей, специалистов и служащих, раздел “Квалификационные характеристики должностей работников в сфере здравоохранения”» обозначен перечень основных должностных обязанностей медицинского психолога:

- Проводит работу, направленную на восстановление психического здоровья и коррекцию отклонений в развитии личности больных.
- Выявляет условия, препятствующие или затрудняющие гармоническое развитие личности больного.
- Осуществляет работу по психопрофилактике, психокоррекции, психологическому консультированию больных, вследствие чего оказывает помощь больным и их родственникам в решении личностных, профессиональных и бытовых психологических проблем.
- Проводит психодиагностические исследования и длительные диагностические наблюдения за больными, уделяя особое внимание лицам, имеющим факторы риска психических расстройств.

- Совместно с лечащим врачом разрабатывает развивающие и психокоррекционные программы с учетом индивидуальных, половых и возрастных факторов больных.
- Выполняет работу по профориентации больных с учетом их пожеланий, способностей и ситуационных возможностей.
- Проводит работу по обучению медицинского персонала вопросам медицинской, социальной психологии и деонтологии.
- Оценивает по состоянию здоровья больного эффективность проводимых психологических, лечебных и профилактических мероприятий.
- Проводит санитарно-просветительную работу среди больных и их родственников по укреплению здоровья и профилактике заболеваний, пропаганде здорового образа жизни.

Особенности организации работы психотерапевтического кабинета

Основными функциями психотерапевтического кабинета, в штат которого входят врач-психотерапевт и медицинский (клинический) психолог, являются оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи лицам, страдающим непсихотическими психическими расстройствами, расстройствами адаптации и иными психическими расстройствами в подострой стадии и стадии ремиссии или имеющим риск их развития; проведение психотерапии и психосоциальной реабилитации; направление в необходимых случаях пациентов к врачам-психиатрам.

Психотерапевтический кабинет открывается из расчета 1 должность врача-психотерапевта на 75 тыс. взрослого населения и на 12 тыс. детского населения, штатное расписание включает 1 должность медицинского психолога и 1 должность медицинской сестры на 1 должность врача-психотерапевта.

На должность врача-психотерапевта назначается специалист, соответствующий Квалификационным требованиям к специалистам с высшим и послевузовским медицинским и фармацевтическим образованием в сфере здравоохранения, утвержденным Приказом Минздрава РФ от 8 октября 2015 г. № 707н «Об утверждении квалификационных требований к медицинским и фармацевтическим работникам с высшим образованием по направлению подготовки “Здравоохранение и медицинские науки”» (зарегистрирован Министерством юстиции РФ 23 октября 2015 г., № 39438) по специальности «психотерапия».

Кабинет осуществляет следующие функции:

- 1) оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи лицам, страдающим непсихотическими психическими расстройствами, расстройствами адаптации и иными психическими расстройствами в подострой стадии и стадии ремиссии или имеющим риск их развития;
- 2) проведение психотерапии в сочетании с лекарственной терапией и другими методами лечения при необходимости;
- 3) проведение психосоциальной реабилитации лиц, страдающих психическими расстройствами;

- 4) участие в оказании психотерапевтической помощи пострадавшим в результате чрезвычайных ситуаций;
- 5) направление лиц, страдающих психическими расстройствами или имеющих риск их развития, при наличии медицинских показаний в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь при психических расстройствах;
- 6) направление лиц, страдающих психическими расстройствами или имеющих риск их развития, при наличии медицинских показаний на консультацию к врачам-специалистам;
- 7) осуществление мероприятий по профилактике психических расстройств;
- 8) организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике психических расстройств;
- 9) осуществление экспертизы временной нетрудоспособности;
- 10) оказание мер психологической поддержки членам семей лиц, страдающих психическими расстройствами;
- 11) оказание методической и консультативной помощи врачам-специалистам по вопросам профилактики, диагностики, лечения и психосоциальной реабилитации лиц, страдающих психическими расстройствами, в том числе с применением телемедицинских технологий;
- 12) освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и психосоциальной реабилитации лиц, страдающих психическими расстройствами;
- 13) представление отчетности, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

В случае первичного обращения пациента непосредственно в психотерапевтический кабинет врач-психотерапевт организует весь комплекс диагностических и лечебных мероприятий, руководствуясь действующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания помощи: назначает все необходимые обследования, проводит клиническую диагностику, назначает все виды лечения (фармакотерапию, психотерапию и др.), направляет на консультации других специалистов, привлекает медицинского (клинического) психолога.

В случае направления пациента в психотерапевтический кабинет врачом-психиатром, который установил диагноз и назначил фармакологическое лечение, врач-психотерапевт организует и проводит психотерапевтические мероприятия для пациентов медицинской организации, в структуре которой работает психотерапевтический кабинет, определяя показания к ним.

Врач-психотерапевт в своей работе последовательно решает следующие задачи:

- Диагностика психических расстройств и расстройств поведения, анализ данных клинического, клиничко-психологического, экспериментально-психологического, анамнестического, инструментального и лабораторного исследования.

- Формулирование на основе полученных данных психотерапевтической концептуализации (гипотезы об этиопатогенезе имеющегося у пациента расстройства), определение мишеней психотерапии.
- Разработка плана и индивидуальной программы психотерапии пациентов с психическими расстройствами и расстройствами поведения всех возрастных групп, с учетом клинической картины заболевания, личностных особенностей, этапов лечения, организационных условий, на основании действующих клинических рекомендаций и стандартов лечения.
- При необходимости — назначение лекарственных препаратов с учетом клинической картины психического расстройства и расстройства поведения и в соответствии с действующими клиническими рекомендациями и стандартами медицинской помощи при психических расстройствах и расстройствах поведения.
- Проведение:
 - консультации врача-психотерапевта;
 - кризисной психотерапевтической помощи;
 - психотерапии в индивидуальной, семейной и групповой формах, в форме психотерапевтической среды, при необходимости в сочетании с фармакотерапией, другими видами лечения и реабилитации.
- Назначение и реализация мероприятий индивидуальных психотерапевтических программ, включающих различные направления, формы, методы и приемы психотерапии, в рамках консультативной, симптом-центрированной, социоцентрированной, личностно-центрированной, суппортивной моделей психотерапии.

Фактически, в реальной практике можно выделить два типа различающихся по своим задачам единиц работы врача-психотерапевта: консультация психотерапевта и сессия психотерапии.

Консультация (первичная) врача-психотерапевта имеет следующие задачи:

- оценка клинического состояния пациента: выявление жалоб, симптомов и синдромов, их анализ и концептуализация в соответствии с действующими классификациями психических расстройств и этиопатогенетическими концепциями;
- назначение при необходимости дополнительных исследований (лабораторных, инструментальных, а также психодиагностических);
- определение показаний к психотерапевтическому, фармакологическому и другим видам лечения;
- информирование и психообразование;
- назначение программы лечения (в том числе психотерапии).

Консультация (повторная) врача-психотерапевта имеет следующие задачи:

- оценка динамики клинико-психологического состояния пациента;
- коррекция при необходимости лечебной программы;
- коррекция мотивации пациента для участия в психотерапевтическом лечении;

- обсуждение с пациентом текущих организационных вопросов, касающихся его состояния и проводимого психотерапевтического лечения;
- информирование и психообразование.

Сессия (встреча) психотерапии — это единица любого курса психотерапевтического лечения. Какой бы метод ни применял психотерапевт, процесс лечения всегда выглядит как некоторое количество встреч с психотерапевтом. В зависимости от конкретного метода психотерапии и ее формы сессия может иметь разную продолжительность, и общее количество встреч тоже различно.

Традиционно в психотерапии одна сессия индивидуальной работы психотерапевта с пациентом длится 50–60 минут. Такая продолжительность психотерапевтической сессии сложилась в русле западных моделей психотерапевтического сеттинга, прежде всего психоаналитического, и затем стала общепринятой в большинстве направлений психотерапии, в том числе отечественных моделей.

Врач-психотерапевт психотерапевтического кабинета назначает и проводит психотерапевтическое лечение с применением методов психотерапии. Прежде всего, это индивидуальная психотерапия. Показания к выбору методов психотерапии приведены в клинических рекомендациях. В амбулаторных условиях возможно последовательное применение рекомендованных методов и их сочетаний.

Например, при лечении пациентов с тревожно-фобическими расстройствами рекомендовано использовать психотерапию в сочетании с психофармакотерапией с целью более эффективного и стойкого снижения тревоги, интенсивности фобических переживаний, научения релаксации, коррекции иррациональных установок, осознания глубинных механизмов и противоречий, преодоления ограничительного поведения.

Для решения таких задач рекомендовано применение:

- индивидуальной когнитивно-поведенческой психотерапии (10–15 сессий);
- индивидуальной личностно-ориентированной (реконструктивной) психотерапии (20–30 сессий);
- группового социально-психологического тренинга (15 сессий по 1,5 часа);
- релаксационного тренинга (10–15 сессий);
- краткосрочной групповой интерперсональной психотерапии (20 сессий по 1,5 часа).

При лечении пациентов с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР) в качестве основной терапевтической стратегии рекомендована комбинация психофармакотерапии и психотерапии. В качестве методов с наибольшей доказательной базой оценки эффективности рекомендовано применение когнитивно-поведенческой психотерапии, сфокусированной на травме (ТФ-КПТ), в том числе ее отдельные варианты — когнитивно-процессуальная психотерапия, когнитивно-поведенческая психотерапия с пролонгированной экспозицией, нарративная экспозиционная психотерапия. Количество сессий когнитивно-поведенческой психотерапии в зависимости от ее модификации может составлять от

6 до 20. Вторым методом с наибольшей доказанной эффективностью является терапия EMDR (десенсибилизация и переработка с помощью движений глаз), проведение которой обычно возможно за 6–12 сессий.

Медицинский психолог психотерапевтического кабинета выполняет следующие функции:

1. Участие в диагностическом процессе.

Проводимое психодиагностическое (клинико-психологическое и экспериментально-психологическое) обследование дает важную информацию для: решения задач дифференциальной диагностики, оценки структуры и степени нервно-психических расстройств, оценки характеристик личности, социальной среды и социальных позиций больного в целях получения данных для функционального диагноза, оценки динамики нервно-психических нарушений и учета эффективности терапии.

2. Участие в реализации индивидуальной программы психотерапевтического лечения включает организацию и проведение следующих мероприятий.

Программы освоения навыков саморегуляции. Этот метод психокоррекционной работы может быть включен в индивидуальные программы психотерапевтического лечения практически при всех расстройствах и состояниях, в структуре которых имеются эмоциональные нарушения. Различные варианты тренинга навыков саморегуляции и релаксационного тренинга могут проводиться как в индивидуальной, так и в групповой форме.

Индивидуальное и семейное консультирование. Эти мероприятия направлены на информирование об особенностях состояния пациента, его индивидуальных психологических особенностях, психологический анализ и разрешение индивидуально-психологических затруднений, выявление причин адаптационных затруднений, проведение проблемно-ориентированного психологического консультирования, кризисного консультирования, консультирования семьи пациента по различным вопросам семейной адаптации.

Участие в проведении групповой психотерапии в качестве ко-терапевта. Групповая психотерапия является важным компонентом индивидуальной программы психотерапии для большей части пациентов, которым вообще показана психотерапия. Выбор конкретного метода групповой психотерапии зависит от показаний, сформулированных в клинических рекомендациях, а также от возможностей конкретных специалистов, связанных с их подготовкой. Некоторые методы групповой психотерапии проводятся двумя ведущими. В условиях амбулаторного психотерапевтического кабинета ими могут быть врач-психотерапевт и медицинский (клинический) психолог.

Проведение групповой психокоррекционной работы. К этому виду работ психолога относятся психологический тренинг и вспомогательные методы, такие как арт-терапия, музыкальная терапия и др.

В таблице 1 приведены виды работ и услуг, относящиеся к компетенции врача-психотерапевта и медицинского (клинического) психолога, согласно действующим

щей Номенклатура медицинских услуг (Приказ Минздрава РФ от 13 октября 2017 г. № 804н, с изменениями и дополнениями на 5 марта 2020 г.):

Таблица 1

Виды работ и услуг, относящиеся к компетенции врача-психотерапевта, включенные в Номенклатуру	Виды работ и услуг, относящиеся к компетенции медицинского психолога, включенные в Номенклатуру
<p>V01.034.001 Прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта первичный V01.034.002 Прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта повторный V04.034.001 Диспансерный прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта V04.034.002 Профилактический прием (осмотр, консультация) врача-психотерапевта A13.29.004 Терапия средой A13.29.008 Психотерапия A13.29.008.001 Индивидуальная психотерапия A13.29.008.002 Групповая психотерапия A13.30.003 Аутогенная тренировка A13.29.018 Гипнотерапия A13.29.019 Арттерапия</p>	<p>V03.035.004 Патопсихологическое-экспериментальное-психологическое (психодиагностическое) исследование V03.070.004 Комплекс клинико-психологических исследований для определения характера нарушения высших психических функций, эмоций, личности V03.070.003 Комплекс клинико-психологических исследований для оценки факторов риска и адаптивных ресурсов психики пациента A13.29.003.001 Тестологическое психодиагностическое обследование V01.070.009 Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный V01.070.010 Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный A13.29.003 Клинико-психологическая адаптация A13.29.007 Индивидуальная клинико-психологическая коррекция A13.29.006 Клинико-психологическое консультирование A13.29.006.001 Индивидуальное клинико-психологическое консультирование A13.29.006.003 Семейное клинико-психологическое консультирование A13.29.006.002 Групповое клинико-психологическое консультирование A13.29.007.002 Групповая клинико-психологическая коррекция A13.30.003 Аутогенная тренировка A13.29.020 Клинико-психологический тренинг A13.29.019 Арттерапия A13.30.003 Аутогенная тренировка</p>
<p>Социотерапевтическая и реабилитационная работа, относящаяся к компетенции как врача-психотерапевта, так и медицинского психолога:</p>	
<p>V04.035.006 Групповая психообразовательная работа с больными с психическими расстройствами и расстройствами поведения V04.035.007 Групповая психообразовательная работа с родственниками больного с психическим расстройством и расстройством поведения V04.035.008 Школа психосоциальной адаптации для больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения и их родственников V04.070.001 Школа психологической профилактики для пациентов и родственников V04.070.008 Школа психологической реабилитации для пациентов и родственников A13.29.004 Клинико-психологическая терапия средой</p>	

Для решения медицинским психологом задач клинико-психодиагностического обследования рекомендовано применять набор экспериментальных методов, охватывающих основные сферы психической деятельности.

Особенности организации работы кабинета медико-психологической помощи

Кабинет (отделение) медико-психологической помощи предназначен прежде всего для оказания кризисной помощи. Этот тип кабинетов включен в обновленный Порядок вместо тех кабинетов, которые назывались кабинетами медико-социально-психологической помощи и часто включали в себя телефон доверия. В штатное расписание включены врач-психотерапевт или врач-психиатр и медицинский психолог.

Функциями кабинета являются:

- 1) оказание первичной специализированной медико-санитарной помощи лицам, пострадавшим при чрезвычайных ситуациях, пострадавшим от различных видов насилия и злоупотреблений, а также лицам с нарушением адаптационных реакций, суицидальным и самоповреждающим поведением (далее — пострадавшие);
- 2) проведение психосоциальной реабилитации пострадавших;
- 3) направление лиц, страдающих психическими расстройствами или имеющих риск их развития, при наличии медицинских показаний в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь при психических расстройствах;
- 4) направление лиц, страдающих психическими расстройствами или имеющих риск их развития, при наличии медицинских показаний на консультацию к врачам-специалистам;
- 5) осуществление мероприятий по профилактике психических расстройств;
- 6) организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике психических расстройств;
- 7) осуществление экспертизы временной нетрудоспособности;
- 8) оказание мер психологической поддержки членам семей пострадавших;
- 9) оказание методической и консультативной помощи врачам-специалистам по вопросам профилактики, диагностики, лечения и психосоциальной реабилитации пострадавших, в том числе с применением телемедицинских технологий;
- 10) освоение и внедрение в практику новых эффективных методов профилактики, диагностики, лечения и психосоциальной реабилитации пострадавших;
- 11) представление отчетности, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

Врач-психотерапевт или врач-психиатр кабинета медико-психологической помощи организует весь комплекс диагностических и лечебных мероприятий, руководствуясь действующими клиническими рекомендациями и стандартами оказания помощи: назначает необходимые обследования, проводит клиническую диагностику, назначает все виды лечения (фармакотерапию, психотерапию и др.), направляет на консультации других специалистов, привлекает медицинского психолога. При наличии показаний направляет пациентов для лечения в медицинские организации, оказывающие специализированную психиатрическую помощь в условиях стационара или дневного стационара.

Кризисная помощь имеет важные особенности:

- 1) urgentный характер помощи;
- 2) нацеленность на выявление и коррекцию неадаптивных способов совладания;
- 3) поиск и тренинг неопробованных пациентом способов разрешения актуальной ситуации.

Схема индивидуальной психотерапевтической программы кризисной психотерапии

I. Этап кризисной поддержки:

1. Установление терапевтической контакта.
2. Раскрытие суицидоопасных переживаний.
3. Мобилизация адаптивных вариантов копинг-поведения и защитных механизмов.
4. Заключение терапевтического контракта.

II. Этап кризисного вмешательства:

1. Когнитивный анализ возможных способов решения кризисной проблемы.
2. Выявление неадаптивных когнитивных механизмов, блокирующих оптимальные способы разрешения кризисной ситуации.
3. Коррекция неадаптивных паттернов поведения, установок в когнитивной сфере и коррекция репертуара эмоционального реагирования.

III. Этап повышения уровня адаптации:

1. Поведенческий тренинг неопробованных способов разрешения кризисной ситуации.
2. Выработка навыков самоанализа и самонаблюдения за неадаптивными когнитивными механизмами, а также их преодоления.
3. Введение новых значимых других для поддержки и помощи после окончания кризисной терапии.

В индивидуальной кризисной психотерапии используются методы, направленные на оптимизацию связей пациента с ближайшим социальным окружением, решение актуального жизненного конфликта, улучшение межличностного функционирования, расширение репертуара совладающего поведения, освоение навыков саморегуляции.

Групповая кризисная психотерапия является высокоспецифичной формой кризисной психотерапии, которая удовлетворяет повышенную потребность кризисного пациента в психологической поддержке и практической помощи со стороны окружающих. Это обуславливает краткосрочность, интенсивность и ее проблемную ориентацию. В фокусе занятий кризисной группы находятся, как правило, высокозначимые для пациентов взаимоотношения в их реальной жизни, а не взаимодействия, происходящие между членами группы «здесь и сейчас».

Показаниями для этого вида кризисной психотерапии являются:

- 1) наличие суицидальных тенденций или высокая вероятность их возобновления при ухудшении кризисной ситуации;
- 2) выраженная потребность в психологической поддержке и практической помощи, установлении значимых отношений взамен утраченных, необходимость создания терапевтической и жизненной оптимистической перспективы, разработка и проверка новых способов адаптации;
- 3) готовность обсуждать свои проблемы в группе, рассматривать и воспринимать мнение участников группы с целью терапевтической перестройки, необходимой для разрешения кризиса и профилактики его рецидива в будущем.

Семейная кризисная психотерапия показана в ситуации, когда кризисное состояние определяется семейно-бытовыми конфликтами или когда состояние одного из членов семьи приводит к нарушению семейного функционирования. Семейная кризисная психотерапия возможна и показана только в случае собственной инициативы членов семьи, их вовлеченности в кризис, необходимости их включения в систему помощи кризисному пациенту, развития кризиса у других членов семьи. Кризисная семейная психотерапия проводится с использованием стратегий и подходов различных методов семейно-супружеской психотерапии, с включением в психотерапию этапов и задач кризисной психотерапии.

Кабинет медико-психологического консультирования

К функциям кабинета медико-психологического консультирования относится проведение клинико-психологического исследования, консультирование по вопросам, связанным с имеющимся заболеванием, стрессовой ситуацией, комплаентным поведением, эффективной коммуникацией; участие в оказании помощи лицам с психическими расстройствами, связанными со стрессом, включая ПТСР; разработка и предоставление пациенту психологических рекомендаций, выявление и направление лиц с признаками психических расстройств к врачам-психотерапевтам, врачам-психиатрам. Деятельность в таком подразделении осуществляет медицинский психолог.

Кабинет осуществляет следующие функции:

- 1) проведение клинико-психологического исследования: высших психических функций, процессов, состояний; эмоционально-аффективной, ценностно-мотивационной, волевой сфер личности; имеющихся психологических

- проблем, выраженности психологических конфликтов, уровня и способов психологической адаптации, личностных ресурсов; межличностных отношений в соответствии с целью психодиагностического исследования и принятыми этико-деонтологическими нормами;
- 2) представление пациенту и (или) его законному представителю информации о результатах проведенной психологической диагностики;
 - 3) консультирование пациента и (или) членов его семьи либо иных законных представителей по вопросам, связанным с имеющимся заболеванием, стрессовой ситуацией, комплаентным поведением, эффективной коммуникацией;
 - 4) участие в оказании помощи лицам с психическими расстройствами и расстройствами поведения (далее — психические расстройства), связанными со стрессом, включая посттравматическое стрессовое расстройство;
 - 5) мотивирование пациента к соблюдению рекомендаций врача и образа жизни, способствующего поддержанию, сохранению, укреплению и восстановлению здоровья;
 - 6) разработка и представление пациенту и (или) членам его семьи либо иным законным представителям психологических рекомендаций, соответствующих актуальному состоянию пациента, в том числе его познавательным функциям, эмоционально-личностной сфере, психологическому, социальному и семейному функционированию, способам и стилю адаптации к стрессу;
 - 7) направление лиц с признаками психических расстройств и расстройств поведения в медицинские организации, оказывающие медицинскую помощь при психических расстройствах;
 - 8) направление лиц с признаками заболеваний на консультацию к врачам-специалистам;
 - 9) организация и проведение санитарно-просветительной работы среди населения по профилактике психических расстройств;
 - 10) оказание методической и консультативной помощи врачам-специалистам по вопросам клинико-психологической помощи, в том числе с применением телемедицинских технологий;
 - 11) участие во взаимодействии с общеобразовательными организациями, профессиональными образовательными организациями и организациями высшего образования, медицинскими организациями;
 - 12) участие в мероприятиях, организованных медицинской организацией, координирующей функции по организации оказания психиатрической помощи в субъекте Российской Федерации, направленных на усовершенствование профессиональных компетенций и формирование новых профессиональных компетенций (не реже 1 раза в год);
 - 13) представление отчетности, сбор и представление первичных данных о медицинской деятельности для информационных систем в сфере здравоохранения.

В задачи медицинского психолога кабинета медико-психологического консультирования входит следующее.

Проведение первичной консультации

Во время первичной консультации медицинский психолог оценивает характер проблем обратившегося, выявляет показания для направления к врачу-психотерапевту, врачу-психиатру и другим специалистам. При необходимости проводится скрининг на выявление некоторых состояний, требующих особого внимания (например, ПТСР, суицидальные тенденции). Многие вопросы первичной консультации требуют проведения информирования и психообразования обратившегося.

По результатам первичной консультации обратившемуся рекомендуется алгоритм дальнейших действий.

Маршрутизация обратившихся к врачам-специалистам может потребоваться в случае выявления на первичной консультации и при скрининговом обследовании признаков психического расстройства, в том числе связанного со стрессом. Важной задачей психолога является мотивирование к обращению за врачебной помощью, информирование человека о характере его расстройства и возможностях медицинской и психотерапевтической помощи.

Экспериментально-психологическое психодиагностическое обследование может включать исследование высших психических функций, эмоциональной, ценностно-мотивационной, волевой сфер, свойств личности, характера имеющихся проблем.

Психологическое консультирование

При отсутствии патопсихологических нарушений медицинский психолог проводит психологическое консультирование обратившегося в индивидуальной, семейной или групповой форме. Психологическое консультирование подразумевает совместное обсуждение возникших у человека проблем, возможных вариантов их преодоления, предоставление информации консультируемому о его психологических качествах, свойственных ему типах реагирования, о возможных способах самоконтроля и регуляции поведения.

Целями психологического консультирования являются: эмоциональная поддержка; повышение психологической компетентности; изменение отношения к проблеме; повышение ответственности и формирование мотивации к решению поставленных задач; повышение стрессовой и кризисной устойчивости; развитие реалистичности и плюралистичности жизненных целей и задач; помощь в выборе и реализации личных планов; обеспечение эффективного принятия важных решений; помощь в обучении новому поведению.

В таблице 2 приведены виды работ и услуг, относящиеся к компетенции медицинского психолога, согласно действующей Номенклатуре медицинских услуг (Приказ Минздрава РФ от 13 октября 2017 г. № 804н, с изменениями и дополнениями на 5 марта 2020 г.).

Таблица 2

Вид работ медицинского психолога	Рекомендуемые нормативы временных затрат	Название услуги Код простой/комплексной услуги в действующей номенклатуре
Расширенное психодиагностическое обследование	5–8 часов	B03.035.004 Патопсихологическое-экспериментальное-психологическое (психодиагностическое) исследование B03.070.004 Комплекс клинико-психологических исследований для определения характера нарушения высших психических функций, эмоций, личности B03.070.003 Комплекс клинико-психологических исследований для оценки факторов риска и адаптивных ресурсов психики пациента
Специализированное психодиагностическое обследование	3–5 часов	A13.29.003.001 Клинико-психологическое психодиагностическое обследование B03.035.004 Патопсихологическое-экспериментальное-психологическое (психодиагностическое) исследование
Повторное и дополнительное психодиагностическое обследование	1,5–2 часа	A13.29.003.001 Тестологическое психодиагностическое обследование B03.035.004 Патопсихологическое-экспериментальное-психологическое (психодиагностическое) исследование
Индивидуальная психокоррекция/психологическое консультирование	50 минут	B01.070.009 Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога первичный B01.070.010 Прием (тестирование, консультация) медицинского психолога повторный A13.29.003 Клинико-психологическая адаптация A13.29.007 Индивидуальная клинико-психологическая коррекция A13.29.006 Клинико-психологическое консультирование A13.29.006.001 Индивидуальное клинико-психологическое консультирование A13.29.019 Арттерапия
Семейная психокоррекция/психологическое консультирование	1–1,5 часа	A13.29.006.003 Семейное клинико-психологическое консультирование
Групповая психокоррекция/психологическое консультирование	1,5–2 часа	A13.29.006.002 Групповое клинико-психологическое консультирование A13.29.007.002 Групповая клинико-психологическая коррекция A13.30.003 Аутогенная тренировка A13.29.020 Клинико-психологический тренинг

Вид работ медицинского психолога	Рекомендуемые нормативы временных затрат	Название услуги Код простой/комплексной услуги в действующей номенклатуре
		A13.29.004 Клинико-психологическая терапия средой
Социотерапевтическая и реабилитационная работа	50–60 минут	B04.035.006 Групповая психообразовательная работа с больными с психическими расстройствами и расстройствами поведения B04.035.007 Групповая психообразовательная работа с родственниками больного с психическим расстройством и расстройством поведения B04.035.008 Школа психосоциальной адаптации для больных с психическими расстройствами и расстройствами поведения и их родственников B04.070.001 Школа психологической профилактики для пациентов и родственников B04.070.008 Школа психологической реабилитации для пациентов и родственников

Рекомендуется использовать следующие нормативы затрат времени медицинского психолога на основные виды работы:

- расширенное психодиагностическое обследование с помощью комплекса психодиагностических тестовых и не тестовых методик, включая подготовку к исследованию, оформление результатов и запись в историю болезни, требует в среднем 5–8 часов; при этом длительность непрерывного медико-психологического исследования не должна превышать 1,5–2 часов, а при повышенной утомляемости больных — не более часа, поэтому первичное обследование может проводиться в течение 2–3 дней, в особенности, если оно связано со сложными в диагностическом и экспертном плане случаями;
- специализированное психодиагностическое обследование с помощью комплекса психодиагностических тестовых и не тестовых методик, включая подготовку к исследованию, оформление результатов и запись в историю болезни, требует в среднем 3–5 часов;
- повторное и дополнительное психодиагностическое обследование больных занимают в среднем 1,5–2 часа;
- проведение дополнительных психологических исследований, «экспресс-диагностики» — в среднем 1 час;
- индивидуальная психокоррекция/психологическое консультирование — 50 минут;
- семейная психокоррекция/психологическое консультирование — 1–1,5 часа;

- групповая психокоррекция/психологическое консультирование — 1,5–2 часа;
- в течение рабочей недели, занимаясь только экспериментально-диагностической и экспертной работой, психолог может провести 5–7 первичных или 15–20 повторных обследований больных;
- при проведении психокоррекционной работы в виде групповых занятий нагрузка на рабочий день — занятия с двумя психотерапевтическими группами по 8–10 человек в каждой, ведение таких групп может быть ежедневным или до 2–3 раз в неделю. Продолжительность работы с одной группой с учетом подготовки и записи о ней в документации составляет в среднем 2,5–3 часа;
- при проведении семейной психотерапии, психопрофилактической, социотерапевтической и реабилитационной работы, занятий с медицинским персоналом, участии в клинических разборах, конференциях, занятиях, повышающих профессиональный уровень психолога, супервизии нагрузка определяется в часах реально используемого времени;
- участие психолога в консультативной, психотерапевтической (психокоррекционной) или социотерапевтической работе должно быть отражено записью в истории болезни, амбулаторных картах или специальных дневниках, материалы которых используются врачом для анализа динамики отношений, установок, состояния и поведения больных в процессе лечения и как форма отчетности. Соответствующее число посещений вносится в форму 039/у-02 медицинского психолога.

Литература

1. Клиническая психология и психотерапия / под ред. М. Перре, У. Бауманна; [пер. с нем. Н. Залуцкого, Н. Паутовой, А. Пономаревой]; под ред. В. А. Абабкова. 3-е изд. СПб. [и др.]: Питер, 2012. 944 с. (Мастера психологии).
2. *Ластовецкий А. Г., Бабин С. М., Каравалева Т. А., Полторац С. В.* Клинико-психологические особенности пациентов с непсихотическими психическими расстройствами в амбулаторной и стационарной психотерапии // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2019; 5: 11–17.
3. Амбулаторная и больничная психотерапия и медицинская психология: материалы 10-й Юбилейной Всероссийской общественной профессиональной медицинской психотерапевтической конференции, Москва, 30 мая 2012 года. Выпуск 10. М.: ООО «РамТип», 2012. 291 с.
4. *Ярова С. В.* К вопросу об эффективности групповой психотерапии при невротических расстройствах на амбулаторном этапе лечения // Молодежная наука и современность: материалы 88 Международной научной конференции студентов и молодых ученых: в 4 т., Курск, 20–21 апреля 2023 года. Том II. Курск: Курский государственный медицинский университет, 2023: 155–158.
5. *Степанова Е. А., Орлов Ф. В., Николаев Е. Л.* Проведение динамической психотерапии в смешанной группе: опыт работы с амбулаторными пациентами // Актуальные вопросы наркологии и психиатрии: материалы научно-практической интернет-конференции, Чебоксары, 26 июня 2020 года. Чебоксары: Государственное автономное учреждение дополнительного профессионального образования «Институт усовершен-

ствования врачей» Министерства здравоохранения Чувашской Республики (ГАУ ДПО «Институт усовершенствования врачей» Минздрава Чувашии), 2020: 114–118.

6. *Васильева А. В., Караваева Т. А.* Основные принципы организации психотерапевтической помощи пациентам с невротическими расстройствами // Биопсихосоциальная психиатрия: руководство для врачей. М.: Специальное Издательство Медицинских Книг, 2020: 707–711.
7. Психотерапевтическая энциклопедия / под ред. Б. Д. Карвасарского. 3-е изд., [перераб. и доп.]. М. [и др.]: Питер, 2006. 943 с.
8. *Ляшковская С. В., Караваева Т. А.* Организационные аспекты деятельности врачей-психотерапевтов и клинических психологов, занятых в оказании психотерапевтической помощи // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Выпуск 5. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2022: 434–455.
9. *Карвасарский Б. Д.* Клиническая психология: учебник для вузов. 4-е изд. СПб.: Питер, 2011. 864 с.
10. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Зинченко Ю. П. [и др.]* Тревожно-фобические расстройства у взрослых: клинические рекомендации / Российское общество психиатров. М.: Министерство здравоохранения РФ, 2021. 65 с.
11. *Семенова Н. В., Гончаренко А. Ю., Ляшковская С. В. [и др.]*. Организация оказания медицинской помощи лицам с посттравматическим стрессовым расстройством. СПб.: ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии имени В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации, 2022. 36 с.
12. Психотерапия: учебник / под ред. А. В. Васильевой, Т. А. Караваевой, Н. Г. Незнанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 864 с.

**Организация оказания медицинской помощи
лицам с посттравматическим стрессовым расстройством:
методические рекомендации**

Н. В. Семенова, А. Ю. Гончаренко, С. В. Ляшковская, М. Ю. Попов, В. К. Шамрей,
Е. С. Курасов, А. А. Марченко, Н. Г. Незнанов

ВВЕДЕНИЕ

Проблема изучения, диагностики и коррекции негативных психических последствий, возникающих в результате воздействия стрессогенных факторов, источниками которых являются различные травмирующие события (аварии, катастрофы, военные действия, насилие), относится к числу наиболее актуальных. Мировая статистика наглядно свидетельствует о высокой значимости санитарных потерь психиатрического профиля в ходе различных вооруженных конфликтов не только у военнослужащих, но и среди гражданского населения.

Осознание необходимости организации помощи и проведения специальных мероприятий для людей, переживших психотравмирующие события, в настоящее время становится реальностью для значительного количества наших сограждан, а также для региональных органов исполнительной власти.

Посттравматические симптомы оказывают негативное влияние на взаимоотношения с другими людьми. Неконтролируемый гнев, эмоциональное отчуждение и неспособность должным образом общаться с представителями различных социальных институтов — все это осложняет отношения между подвергшимися травмам и теми, кто соприкасается с ними в жизни. Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) может провоцировать или усиливать другие психические расстройства, такие как тревога и депрессия, химические и нехимические аддикции, расстройства пищевого поведения. Нарушения, возникающие при эмоциональном стрессе в различных структурах нейрофизиологической регуляции мозга, могут оказывать негативное влияние на соматическое здоровье и приводить к изменению функционирования сердечно-сосудистой системы, желудочно-кишечного тракта, свертывающей системы крови, расстройству иммунной системы. В числе наиболее неблагоприятных социальных последствий ПТСР отмечается высокий уровень суицидов, насильственные действия в отношении как ближайшего окружения, так и незнакомых лиц, криминальное поведение, безработица.

Таким образом, организация необходимой медицинской, медико-психологической и социальной помощи является важным элементом работы руководителей медицинских учреждений и органов исполнительной власти в области охраны здоровья в современных условиях. Полностью исключить развитие стресс-ассоциированных расстройств в современной обстановке невозможно, однако с по-

мощью грамотно организованных мероприятий для своевременного оказания помощи и осуществления реабилитационных мероприятий можно снизить процент психологических потерь.

Особенности формирования и течения ПТСР

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является стресс-ассоциированным психическим расстройством, возникающим после воздействия мощного психотравмирующего фактора, который в большинстве случаев несет в себе угрозу жизни или благополучию и является дистрессом для любого человека. Отмечено, что более выраженной и затяжной оказывается реакция на персонафицированный стрессор, связанный с действиями человека, к примеру изнасилование, что очевидно вовлекает систему значимых отношений личности, чем обезличенный, к примеру природные катастрофы.

В этиологическом контексте решающая роль в развитии ПТСР принадлежит психической травме (травматической ситуации), влияние которой определяется такими характеристиками, как близость к эпицентру травматических событий, их длительность и тяжесть с точки зрения последствий для личности.

Травматические ситуации представляют собой экстремальные критические события, которые обладают мощным негативным воздействием, ситуации угрозы, требующие от индивида экстраординарных усилий по совладанию с последствиями воздействия. Они могут принимать форму необычных обстоятельств или ряда событий, которые подвергают индивида экстремальному, интенсивному, чрезвычайно мощному воздействию угрозы жизни или здоровью как самого индивида, так и его значимых близких, коренным образом нарушая чувство безопасности индивида. Эти ситуации могут быть либо непродолжительными, но чрезвычайно мощными по силе воздействия (продолжительность этих событий от нескольких минут до нескольких часов), либо длительными или регулярно повторяющимися. Травматические ситуации включают в себя природные и техногенные катастрофы, физическое и сексуальное насилие, боевые действия и т. п., однако наиболее частой считается внезапная утрата близкого человека [18].

Выделяют три основные группы факторов, сочетание которых приводит к возникновению заболевания:

- факторы, связанные с травматической ситуацией: близость к эпицентру травматических событий, тяжесть травмы, ее неконтролируемость, неожиданность;
- защитные факторы: способность к осмыслению происшедшего, наличие социальной поддержки, зрелые механизмы совладания;
- факторы риска: возраст к моменту травматизации, прошлый опыт травматических ситуаций, психические расстройства в анамнезе, низкие интеллект и социоэкономический статус [35].

Симптомы ПТСР обычно начинаются в течение первых трех месяцев после травмы, хотя может быть и отставленный на несколько месяцев или даже лет

дебют. Часто первоначальная реакция человека на травму соответствует критериям острого стрессового расстройства. Дальнейшее течение заболевания, как правило, хроническое, волнообразное; ухудшения состояния провоцируются напоминанием о травме или обыденными жизненными стрессорами. Вместе с тем на модели ветеранов боевых действий были выделены следующие типы течения ПТСР [37] (рис. 1):

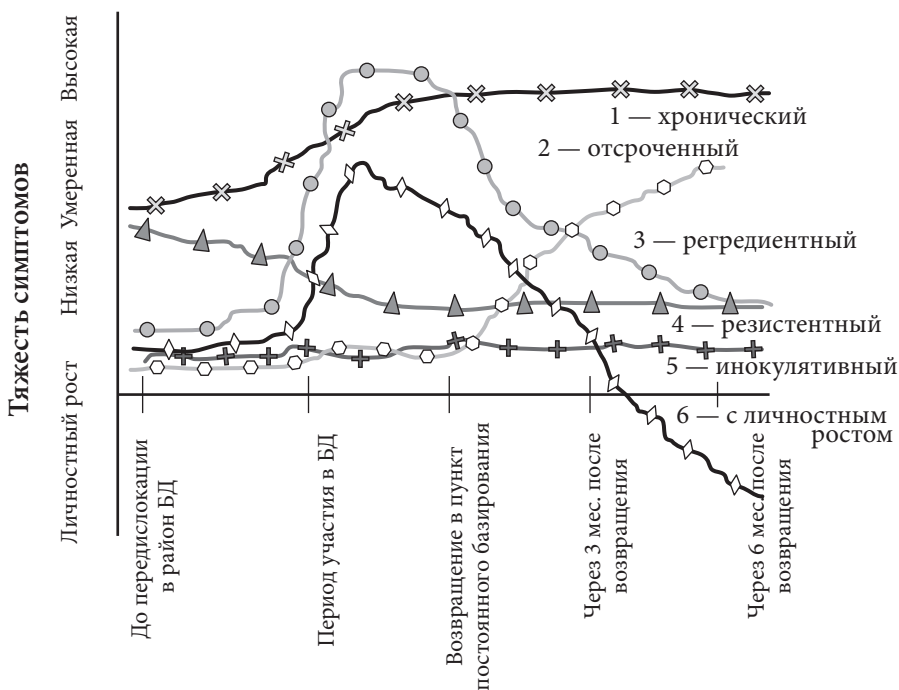


Рис. 1. Типы течения ПТСР [37]

1) хронический тип чаще наблюдается у лиц с выраженными факторами риска развития ПТСР, прежде всего ранее подвергавшихся воздействию психотравм, нередко с уже имеющейся парциальной невротической симптоматикой. Он характеризуется ранним началом симптоматики, являющейся фактически дальнейшим развитием проявлений острого стрессового расстройства, с тенденцией к ее многолетнему устойчивому персистированию и постепенному усугублению ее тяжести, сопровождающемуся нарастанием социальной дезадаптации;

2) при отсроченном типе наблюдается отставленное (иногда на годы после травматического события) появление симптомов с быстрым нарастанием их тяжести и последующим затяжным, резистентным к терапии течением;

3) регрессионный тип (характерный для лиц с отягощенным психотравмами анамнезом) определяется бурным развитием клинических проявлений заболевания после небольшого «светлого промежутка» с последующей редукцией симптоматики;

4) «инокулятивный» тип, как и хронический, характеризуется постепенной трансформацией симптомов острого стрессового расстройства в клинику ПТСР, но отличается меньшей выраженностью симптоматики и регрессионным течением, что связано с высокой личностной устойчивостью к стрессорным воздействиям;

5) при «резистентном» типе независимо от тяжести травматического события отмечается минимальная с незначительными флуктуациями выраженность клинических проявлений расстройства, практически не влияющих на социальное функционирование пострадавшего. Характерен для лиц, приобретших повышенную стрессоустойчивость в ходе специальной подготовки;

б) «течение с личностным ростом» наблюдается у лиц с выраженными клиническими проявлениями ПТСР на начальном этапе заболевания, у которых, однако, в процессе дальнейшей личностной переработки травматического опыта происходит не только повышение стрессоустойчивости, но и рост адаптационных ресурсов на основе высших — альтруистических — типов мотивации деятельности.

Довольно часто пациенты с ПТСР переживают вторичную травматизацию, которая возникает, как правило, в результате негативных реакций других людей, медицинского персонала и работников социальной сферы на проблемы, с которыми сталкиваются люди, перенесшие травму. Негативные реакции проявляются в отрицании самого факта травмы, связи между травмой и страданиями индивида, обвинении и даже поношении жертв, отказе в оказании помощи. В других случаях вторичная травматизация может возникать в результате гиперопеки пострадавших, вокруг которых окружающие создают «травматическую мембрану», которая отгораживает их от внешнего мира, выводя из-под влияния стрессоров обыденной жизни.

Указанные негативные факторы, наряду с прочими, нередко приводят у лиц с ПТСР к формированию коморбидной патологии, среди которой наиболее часто встречаются: рекуррентное депрессивное расстройство (48%), злоупотребление/зависимость от алкоголя (40%) и прочих психоактивных веществ (29%), генерализованное тревожное расстройство (16%) [32].

В числе наиболее неблагоприятных последствий ПТСР отмечаются высокий уровень суцидов, насильственные действия в отношении как ближайшего окружения, так и незнакомых лиц, криминальное поведение, безработица.

Катамнестические исследования свидетельствуют, что отсутствие заметного регресса симптоматики наблюдается в 48% случаев, при этом предикторами неблагоприятных исходов являются повторные стрессовые ситуации, значительная выраженность симптомов избегания, сопутствующие иные тревожные или соматоформные расстройства [38]. В отечественных исследованиях показано, что неблагоприятный прогноз (отсутствие улучшения состояния или его ухудшение) отмечается у 32–37% больных, тогда как полная редукция симптоматики — лишь у 7–27% [2, 6].

С течением времени (через 5–6 месяцев после стрессового события, витальной угрозы) будет возрастать доля лиц с посттравматическими стрессовыми рас-

стройствами, не только пострадавших с изолированной психической патологией, но и в большей степени — раненых (больных) хирургического (терапевтического) профиля. Наибольшая распространенность ПТСР ожидается у раненых военнослужащих, уволенных с военной службы в связи с состоянием здоровья (в первую очередь — получивших увечье).

В связи с этим возрастает роль учреждений Министерства здравоохранения РФ в профилактике и лечении ПТСР. Проведение необходимых мероприятий с уволенными военнослужащими может быть начато сразу после поступления личных дел этих лиц в районные комиссариаты, которым рекомендуется предоставлять необходимую информацию в территориальные органы Министерства здравоохранения РФ и активно направлять уволенных военнослужащих с признаками стрессовых расстройств, включая ПТСР, в специализированные учреждения (службы) и кабинеты, предназначенные для оказания помощи таким пациентам.

Основные подходы к организации медицинской помощи лицам с ПТСР

В Российской Федерации в настоящее время лечение ПТСР относится к компетенции учреждений, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь.

При организации оказания медицинской помощи лицам с ПТСР следует учитывать, что приказами Минздрава РФ утверждены:

1) стандарт первичной медико-санитарной помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета) (приказ от 20 декабря 2012 г. № 1223н);

2) стандарт специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве (приказ от 20 декабря 2012 г. № 1234н).

Организацию помощи пациентам с ПТСР целесообразно основывать на следующих *принципах*:

- раннее выявление стресс-ассоциированных расстройств;
- доступность психолого-психиатрической помощи;
- комплексность в оказании медико-психологической помощи;
- полипрофессиональный подход в оказании помощи;
- ориентация на личностные ресурсы пациента;
- сопровождение на всех этапах лечения и реабилитации;
- поддержка семьи и общества.

С целью организации оказания медицинской помощи на территории субъектов Российской Федерации необходимо реализовать *набор последовательных мер (мероприятий)*.

Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья рекомендуется исходить из необходимости активного раннего

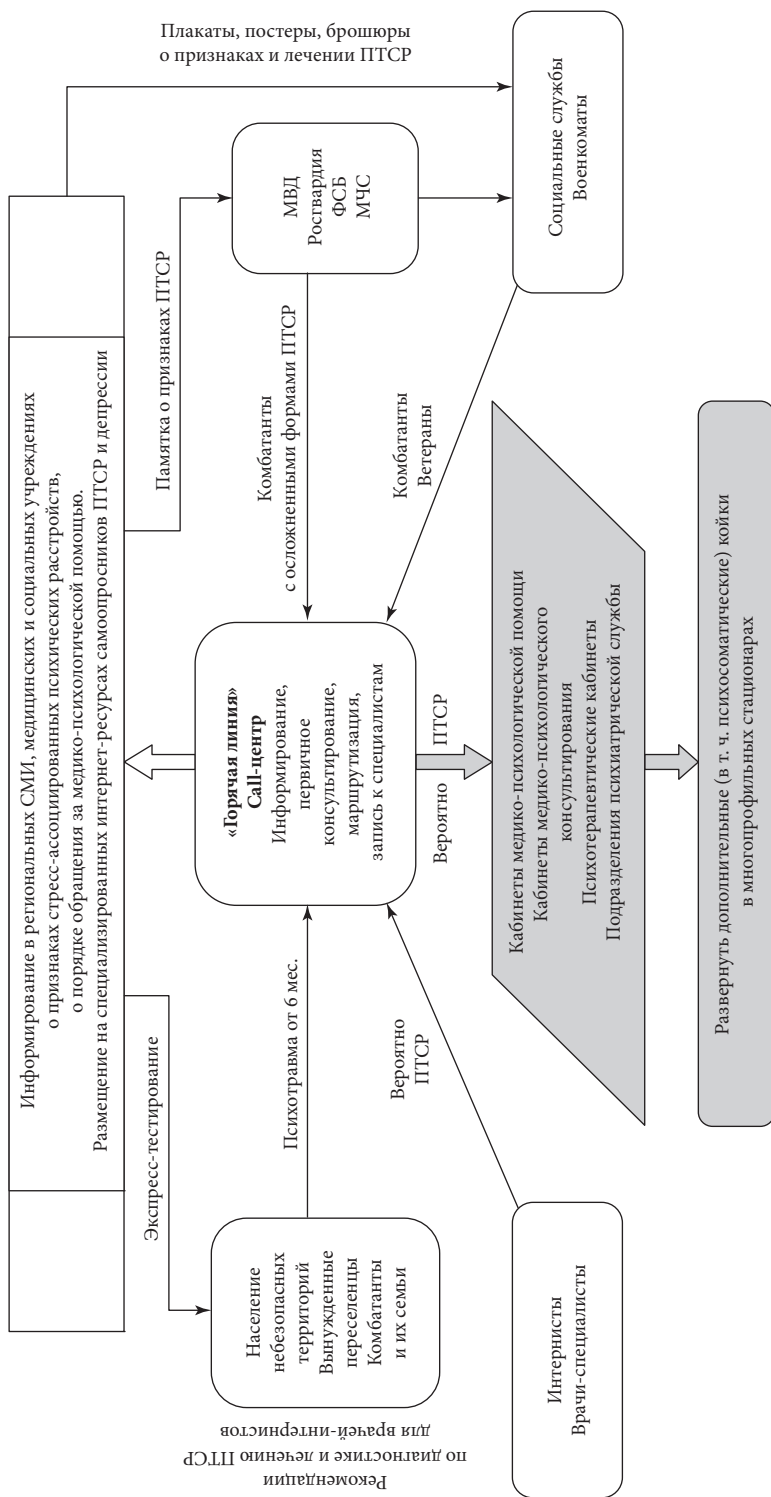


Рис. 2. Организация активного раннего выявления и маршрутизации пациентов с признаками ПТСР

выявления пациентов с признаками ПТСР, для чего реализовать следующие меры (рис. 2):

1) обеспечить функционирование в регионе «горячей линии», предоставляющей сведения по вопросам организации оказания медицинской помощи при ПТСР; в том числе онлайн экспресс-тестирования ПТСР;

2) осуществлять информирование населения о клинических проявлениях ПТСР, функционировании указанной «горячей линии», а также особенностях организации в регионе оказания медицинской помощи пациентам с ПТСР;

3) организовать подготовку медицинских работников медицинских организаций государственной и муниципальной систем здравоохранения по вопросам диагностики и лечения ПТСР;

4) обеспечить организацию оказания пациентам с ПТСР или его признаками медицинской помощи, прежде всего в амбулаторных условиях, посредством:

- определения кабинетов (кабинет врача-психиатра и (или) психотерапевтический кабинет и (или) кабинет медико-психологической помощи), входящих в состав многопрофильных медицинских организаций, оказывающих указанную помощь;
- развития в структуре многопрофильных медицинских организаций психологических служб, осуществляющих деятельность под организационно-методическим руководством медицинской организации, оказывающей психиатрическую и психотерапевтическую помощь населению субъекта Российской Федерации;
- организации выездных форм работы специалистов медицинской организации, оказывающей психиатрическую и психотерапевтическую помощь населению субъекта Российской Федерации;

5) определить маршрутизацию пациентов с ПТСР или его признаками с целью оказания им медицинской помощи в условиях, соответствующих тяжести психического состояния (рис. 3).

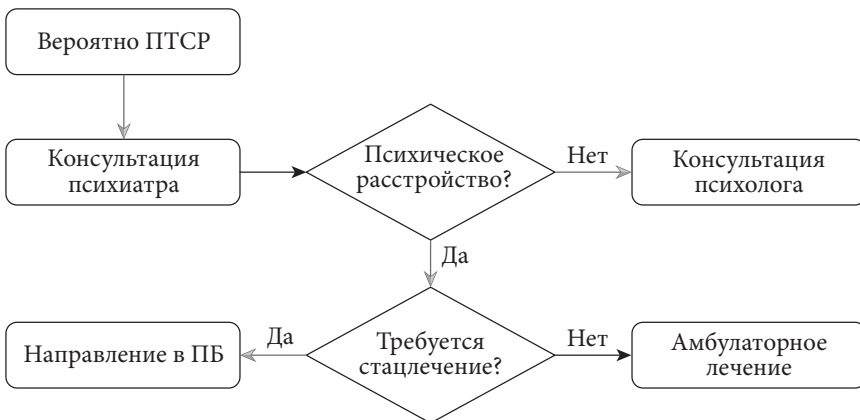


Рис. 3. Алгоритм маршрутизации пациентов, нуждающихся в медико-психологической помощи

Ключевым компонентом организации межведомственного взаимодействия и маршрутизации пациентов с признаками ПТСР является создание «горячей линии» (Call-центра) субъекта РФ, выполняющей следующие задачи:

- размещение в региональных СМИ и интернет-ресурсах информационных материалов о признаках стресс-ассоциированных расстройств, порядке и возможности обращения за медико-психологической помощью (Приложение 3);
- обеспечение медицинских и социальных учреждений методическими рекомендациями и наглядными пособиями (плакаты, постеры, брошюры);
- информирование специалистов военкоматов, социальных служб и силовых структур о порядке получения медико-психологической помощи (Приложение 3);
- взаимодействие с религиозными и общественными организациями;
- первичное консультирование обратившихся граждан о признаках стресс-ассоциированных психических нарушений;
- запись к специалисту для определения уровня психических нарушений (врачу-психиатру, врачу-психотерапевту или клиническому психологу);
- маршрутизация пациентов на этапе лечения (в зависимости от уровня психических нарушений) к медицинскому психологу общесоматической сети, психиатру/психотерапевту амбулаторного или стационарного звена психиатрической службы;
- маршрутизация пациентов на этапе медико-социальной реабилитации и психопрофилактики;
- учет случаев обращений и подготовка отчетных материалов.

Органам исполнительной власти субъектов Российской Федерации в сфере охраны здоровья и руководителям медицинских организаций общемедицинской сети (территориальные поликлиники, офисы врачей общей практики, ФАПы, ЦРБ, многопрофильные стационары) важно оперативно организовать проведение образовательных мероприятий (лекции, вебинары, циклы повышения квалификации) с привлечением профильных специалистов (преподавателей профильных кафедр медицинских вузов, профильных НМИЦ), в том числе с применением дистанционных образовательных технологий, по вопросам раннего выявления и оказания медицинской помощи лицам с посттравматическим стрессовым расстройством для специалистов первичной медицинской сети (участковых терапевтов, педиатров, неврологов, врачей общей практики, фельдшеров и других врачей-интернистов).

По указанию Министерства здравоохранения Российской Федерации национальные медицинские исследовательские центры — ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева» и ФГБУ «НМИЦ ПН им. В. П. Сербского» Минздрава РФ — осуществляют методическое руководство деятельностью медицинских организаций, оказывающих психиатрическую и психотерапевтическую помощь, находящихся на территории курируемых субъектов Российской Федерации, по вопросу организации оказания помощи лицам с ПТСР.

Этапы оказания медицинской помощи

Раннее выявление признаков ПТСР имеет решающее значение для определения объемов оказания медицинской, психологической и социальной помощи. ПТСР может привести к возникновению таких проблем, как депрессия, генерализованное тревожное расстройство, пароксизмальная тревога, различные химические и нехимические аддикции, расстройства пищевого поведения, суицидальное поведение, агрессивность. Помимо этого, ПТСР может также оказывать негативное влияние на состояние соматического здоровья, провоцируя обострение имеющихся хронических заболеваний или развитие новых.

Несвоевременное обращение за помощью, связанное как с недостаточной осведомленностью о ПТСР как заболевании и, соответственно, его поздней диагностикой, так и с негативными чувствами и боязнью стигматизации, может приводить к различным стратегиям самолечения, среди которых чаще всего злоупотребление алкоголем и другими ПАВ, а также самостоятельный прием лекарств не по назначению. Кроме того, поздняя диагностика значительно снижает эффективность терапии ПТСР.

Лица с проявлениями ПТСР могут иметь серьезные (в том числе тяжелые) проявления соматического неблагополучия, вследствие чего они будут обращаться за медицинской помощью не в психиатрические учреждения, а в учреждения первичной медицинской сети, в территориальные поликлиники к участковым терапевтам, педиатрам, неврологам, в офисы врачей общей практики, в фельдшерско-акушерские пункты.



Рис. 4. Последовательность этапов оказания помощи при ПТСР и других связанных со стрессом расстройств

Отказ от медикаментозного лечения и пренебрежение реабилитационными мероприятиями (например, санаторно-курортным лечением) повышают вероятность отдаленных психических расстройств в 2–3 раза. В большей мере способствуют повышению риска развития отдаленных психических расстройств такие факторы, как чувство неудовлетворенности у пациентов характером оказанной им медицинской помощи и отсутствие психотерапевтической помощи.

Таким образом, следует выделить четыре этапа оказания помощи при посттравматических и других связанных со стрессом расстройствах: скрининг, диагностика, лечение и реабилитация (рис. 4).

Этап скрининга и раннего выявления

Эпидемиологические данные о заболеваемости ПТСР заметно варьируются в зависимости от различных факторов — характера психотравмы, пола, возраста обследуемых групп, социально-культурных особенностей — и составляют от 2,6% от общего числа обследуемого населения до 73–92% в группах риска (жители областей, пострадавших от стихийных бедствий, катастроф, военных конфликтов). Психическая травма приводит к развитию ПТСР приблизительно в 25–35% случаев. Приблизительно 60% людей, переживших травматические ситуации, продолжают страдать от значительных симптомов ПТСР через год после травмы. Предполагается, что в целом в популяции приблизительно 7–10% лиц имеют симптомы ПТСР [19]. При этом сходные психотравмирующие ситуации взрослые женщины описывают как более болезненные по сравнению с мужчинами, но среди детей мальчики оказываются более чувствительными по отношению к сходным стрессорам, чем девочки [8].

У военнослужащих, принимавших участие в боевых действиях, возможно развитие посттравматических стрессовых расстройств (ПТСР), распространенность которых, по данным разных авторов (в том числе, зарубежных), составляет от 3 до 11%. При этом у раненых военнослужащих психические расстройства пограничного уровня развиваются более чем в 30% случаев, а удельный вес ПТСР составляет от 14 до 17%.

В связи с этим целесообразной является организация проведения скрининговых исследований по выявлению посттравматических и других связанных со стрессом расстройств, в том числе с использованием цифровых технологий, для участников специальной военной операции, уволенных с военной службы. Для этих целей военным комиссариатам рекомендуется проводить такие скрининговые исследования сразу после поступления личных дел уволенных военнослужащих в районные комиссариаты.

Скрининг ПТСР проводится в военкоматах, социальных и силовых структурах силами психологов и специалистов по социальной работе с последующей маршрутизацией пациентов для оказания необходимой помощи через Call-центр. Скрининг может проводиться, например, с использованием Опросника на скрининг ПТСР (Приложение 1).

Раннее выявление стресс-ассоциированных расстройств (включая ПТСР) в организациях общей врачебной практики и первичной медицинской сети может проводиться интернистами, врачами-специалистами и медицинскими психологами. Выявление стрессовых расстройств проводится при наличии жалоб на здоровье, возникших после перенесенной психотравмы. Для определения признаков стресс-ассоциированного расстройства могут использоваться психометрические шкалы депрессии, тревоги и собственно ПТСР (Приложение 2). При выявлении признаков стрессового расстройства обеспечивается дальнейшая маршрутизация пациента в специализированные учреждения и кабинеты (кабинеты врача-психиатра, психотерапевта, медико-психологической помощи и медико-психологического консультирования).

Работа соответствующих кабинетов организуется как в структурных подразделениях психиатрической службы, так и в структуре многопрофильных медицинских организаций. Общее организационно-методическое руководство осуществляет головная медицинская организация, оказывающая психиатрическую и психотерапевтическую помощь населению субъекта Российской Федерации.

Этап диагностики

Диагностика психических расстройств, связанных со стрессом, осуществляется в амбулаторном звене психиатрической службы врачом-психиатром (врачом-психотерапевтом).

Необходимо подчеркнуть, что *оказание медицинской помощи* лицам со стрессовыми расстройствами в *первичной медицинской сети* включает *выявление* психического расстройства, связанного со стрессом (в том числе ПТСР), и дальнейшую *маршрутизацию* пациента в специализированные подразделения.

В МКБ-10 посттравматическое стрессовое расстройство входит в раздел «Невротические, связанные со стрессом и соматоформные расстройства» (рубрики F40–F48), где «Посттравматическое стрессовое расстройство» составляет рубрику F43.1. Согласно МКБ-10, посттравматическое стрессовое расстройство «возникает как отставленная и/или затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию (кратковременную или продолжительную) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которые в принципе могут вызвать общий дистресс почти у любого человека (например, природные или искусственные катастрофы, сражения, серьезные несчастные случаи, наблюдение за насильственной смертью других, роль жертвы пыток, терроризма, изнасилования или другого преступления)».

Критерии посттравматического стрессового расстройства по МКБ-10:

А. Больной должен быть подвержен воздействию стрессорного события или ситуации (как коротко, так и длительно продолжающихся) исключительно угрожающего или катастрофического характера, что способно вызвать общий дистресс почти у любого индивидуума.

Б. Стойкие воспоминания или «оживление» стрессора в навязчивых реминисценциях, ярких воспоминаниях или повторяющихся снах либо повторное переживание горя при воздействии обстоятельств, напоминающих или ассоциирующихся со стрессором.

В. Больной должен обнаруживать фактическое избегание или стремление избежать обстоятельства, напоминающие либо ассоциирующиеся со стрессором (что не наблюдалось до воздействия стрессора).

Г. Любое из двух:

1. Психогенная амнезия (F44.0), либо частичная, либо полная, в отношении важных аспектов периода воздействия стрессора.

2. Стойкие симптомы повышения психологической чувствительности или возбудимости (не наблюдавшиеся до действия стрессора), представленные любыми двумя из следующих:

- а) затруднение засыпания или сохранения сна;
- б) раздражительность или вспышки гнева;
- в) затруднение концентрации внимания;
- г) повышение уровня бодрствования;
- д) усиленный рефлекс четверохолмия.

Критерии Б, В и Г возникают в течение шести месяцев стрессогенной ситуации или в конце периода стресса (для некоторых целей начало расстройства, оставленное более чем на шесть месяцев, может быть включено, но эти случаи должны быть точно определены отдельно).

Ключевым аспектом в диагностике ПТСР является установление факта воздействия травмирующего события, в течение которого человек испытывал чрезвычайно интенсивные переживания страха, ужаса, беспомощности и т. п.

В практических целях симптоматические критерии ПТСР можно разделить на три большие категории:

1) **Повторяющееся переживание травмирующего события** (*интрузия, симптомы вторжения, репереживания*) — навязчивые воспоминания травматической ситуации, наплывы тревоги, сопровождающейся повторным ее представлением или проигрыванием, ощущения, что травматическая ситуация возвращается как будто наяву, в виде иллюзий, галлюцинаций и флешбеков («флешбеки» — состояния длительностью от нескольких секунд до нескольких часов, в течение которых субъект как бы «переносится» в место и время травматической ситуации). При напоминании о событии или в ситуациях, которые символизируют даже некоторые аспекты травмы (например, одетые в форму охранники для оставшихся в живых узников концлагерей; жаркая, влажная погода для комбатантов, воевавших во Вьетнаме; поездка в лифте для женщины, которая была в нем изнасилована), отмечаются выраженные эмоциональные реакции соответствующего содержания с яркими вегетативными проявлениями (тахикардия, гиперемия, потливость и т. п.). Также возможны повторяющиеся кошмарные сновидения, отражающие травматические переживания.

2) **Избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме**, — фактическое избегание, эмоциональная отстраненность, ограничительное поведение. Симптомы избегания отражают неосознанные и преднамеренные усилия для подавления мыслей, чувств или разговоров о травматическом событии и исключения действий, ситуаций или людей, которые напоминают о нем. Такое избегание включает и амнезию некоторых важных аспектов травмирующего события. Типичным проявлением является также сужение амплитуды и диапазона эмоциональных реакций (психическая анестезия), которое обычно начинается вскоре после травмирующего события. Больные жалуются на заметное уменьшение интереса к тем делам, которые раньше нравились, на чувство некой «границы», отчужденности от других людей, на сниженную способность испытывать различные чувства (особенно связанные с близостью, нежностью и сексуальностью). Редукции подвергается также ощущение временной перспективы: человеку кажется, что у него нет будущего, не будет карьерного роста, брака, детей и т. п. Симптомы избегания зачастую приводят к нарушениям межличностных взаимоотношений и результируют в развод, потерю работы и другие проявления нарушенной социальной адаптации.

3) **Повышенное (чрезмерное) возбуждение и реактивность** (*симптомы гипербдительности, сверхнастороженности, гипервигиланс* (от англ. *hyper-vigilance* — сверхбдительность)). Включают постоянное беспокойство, возбужденность, взбудораженность, которых не было до травмы. Сюда же относятся нарушения сна (преимущественно затрудненное засыпание и ночные кошмары, нередко со сценами из травмирующего события), раздражительность, сверхбдительность, повышенный рефлекс четверохолмия (реакция вздрагивания), а также трудности с концентрацией внимания, нетерпеливость и интолерантность к ситуациям ожидания.

В числе факультативных симптомов часто встречаются болезненное чувство вины (за то, что пациент выжил, в то время как многие другие люди погибли; что он должен был совершить то или иное действие, чтобы предотвратить гибель людей, и т. п.) и паранойяльные симптомы (например, пациент-сапер долгие годы после войны каждый раз, прежде чем войти в подъезд, проверяет, нет ли там «растяжки», а садясь в машину, осматривает днище на предмет возможной «закладки»).

Психопатологические расстройства, возникшие в результате боевой психической травмы, во многом похожи на те, которые развиваются в условиях чрезвычайных ситуаций мирного времени. Однако есть и существенные различия, обусловленные как этиопатогенезом заболевания, так и его динамикой:

а) причина заболевания характеризуется экстремальностью возникновения, аффективной насыщенностью и экстраординарностью переживания;

б) расстройство возникает одновременно у большого числа людей, и пострадавшие вынужденно продолжают активную борьбу с последствиями травмы, чтобы выжить самим и защитить соратников;

в) пережитая аномалия предстает перед субъектом как бессмысленная и вызывает чувство вины за смерть или тяжелую травму другого человека [12].

Клиника посттравматических расстройств у ветеранов боевых действий определяется широким кругом психопатологических, психологических, вегетативно-сосудистых, поведенческих и соматических феноменов, которые позволяют некоторым авторам разграничивать различные клинические формы: синдром «солдатского сердца» (боль за грудиной, сердцебиение, прерывистость дыхания, повышенная потливость), синдром выжившего (хроническое «чувство вины оставшегося в живых»), флешбек-синдром (насильственно вторгающиеся в сознание воспоминания о «непереносимых» событиях), синдром прогрессирующей астении (астения, наблюдающаяся после возвращения к нормальной жизни в виде психической вялости и стремления к покою, быстрого старения, падения веса), а также расстройства, характерные для более отдаленных периодов ПТСР, — проявления «комбатантной психопатии» (агрессивность и импульсивное поведение со вспышками насилия, злоупотреблением алкоголем и наркотиками, замкнутость и подозрительность, избегание контактов), посттравматические рентные состояния (нажитая инвалидность с осознанной выгодой от полагающихся льгот и привилегий с переходом к пассивной жизненной позиции) [10].

Общий алгоритм диагностики посттравматического стрессового расстройства выглядит следующим образом (рис. 5):



Рис. 5. Алгоритм диагностики ПТСР

Наряду с клиничко-психопатологическим методом в диагностике ПТСР могут использоваться психометрические шкалы: Опросник на скрининг ПТСР (Trauma

Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002), Шкала для клинической диагностики ПТСР (Clinical-Administered PTSD Scale, CAPS) [11], Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), модуль «Посттравматическое стрессовое расстройство» [9] (Приложение 2), Миссисипская шкала посттравматического стрессового расстройства (гражданский и военный варианты) [11] и некоторые другие.

Дифференциальная диагностика. Острая реакция на стресс также развивается в ответ на травматическую ситуацию экстраординарного характера, однако ее проявления разрешаются в течение трех дней (согласно МКБ-10). В случае сохраняющейся после этого срока симптоматики следует применять иные диагностические заключения (паническое расстройство и т. д.). При адаптационных нарушениях стрессор может иметь любую выраженность и, как правило, характеризуется индивидуальной значимостью. Следует также учитывать соотношение начала симптомов и времени травмы. Например, симптомы избегания, психическая анестезия, тревога могут отмечаться до травмы. Тогда ставится соответствующий диагноз (например, аффективных или тревожных расстройств). Что касается феноменологии нарушений, то флешбеки нужно отличить от иллюзий, галлюцинаций и других расстройств восприятия, встречающихся при шизофрении и иных психозах.

Нередко симптомы ПТСР бывает трудно отличить от проявлений панического расстройства или генерализованного тревожного расстройства, поскольку при всех трех состояниях наблюдаются выраженная тревога и повышенная реактивность вегетативной системы. Здесь важное значение имеет установление временной связи между развитием симптомов и психотравмирующим событием. Кроме того, при ПТСР наблюдаются постоянное переживание травмирующих событий и стремление избежать любого напоминания о них, что нехарактерно для панического и генерализованного тревожного расстройства. ПТСР часто приходится дифференцировать и с депрессией. Хотя два этих состояния легко различить по их феноменологии, важно не пропустить у больных с ПТСР коморбидной депрессии, которая может оказать влияние на выбор терапии. Наконец, ПТСР следует дифференцировать с пограничным расстройством личности и диссоциативным расстройством.

Главной отличительной чертой посттравматического расстройства от других форм стресс-ассоциированной психической патологии является отставленный характер, т. е. его развитие происходит после латентного периода (от нескольких недель до шести месяцев согласно МКБ-10).

Этап лечения

Лечение пациентов с ПТСР в медицинских организациях как амбулаторного, так и стационарного звеньев обеспечивают психиатры, наркологи, психотерапевты, с участием медицинских психологов.

В настоящее время имеется убедительная доказательная база, подтверждающая эффективность как фармакотерапии, так и психотерапии при лечении паци-

ентов с ПТСР [17; 28; 42]. Согласно современным клиническим рекомендациям, приоритет следует отдавать комбинированному применению фармако- и психотерапевтических интервенций [4; 16; 28].

Выбор тактики **фармакотерапии** во многом основывается на стандартных подходах, общих для лечения расстройств тревожного спектра.

В соответствии с данными доказательных исследований, к препаратам *первой линии* при лечении ПТСР относятся следующие антидепрессанты из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС): пароксетин (20–60 мг/сут.), сертралин (50–200 мг/сут.), флуоксетин (20–40 мг/сут.), а также ингибитор обратного захвата серотонина и норадреналина венлафаксин (75–225 мг/сут.) [27; 28]. Соответственно фармакотерапию ПТСР рекомендуется начинать с одного из перечисленных препаратов. Выбор конкретного антидепрессанта определяется в основном профилем его потенциальных побочных эффектов, актуальным психическим и соматическим состоянием пациента, наличием коморбидных расстройств.

Начинать назначение антидепрессанта следует с минимальных дозировок, которые постепенно титруются до терапевтических в соответствии с инструкцией по применению препарата и с учетом индивидуальной переносимости.

Необходимо учитывать наличие латентного периода в действии антидепрессантов, продолжительность которого (от момента инициации терапии до развития анксиолитического эффекта) может достигать 8 недель. Более того, при применении СИОЗС и венлафаксина в начале терапии может отмечаться усугубление основной симптоматики в виде усиления тревоги, возбуждения и инсомнии. В этой связи на первом этапе лечения оправдана тактика назначения антидепрессантов в комбинации с производными бензодиазепаина (диазепам 5–20 мг/сут., лоразепам 2–8 мг/сут., клоназепам 1–4 мг/сут., алпразолам 1,5–8 мг/сут., бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5–2 мг/сут.), особенно у пациентов с выраженной тревогой, раздражительностью, суицидальными тенденциями. Преимущества этих препаратов связаны с высокой анксиолитической активностью и очень быстрым развитием терапевтического эффекта. В силу наличия у производных бензодиазепаина аддиктивного потенциала длительность их применения должна быть ограничена (в идеале 2 неделями). Длительное применение этих препаратов при ПТСР считается малоэффективным [24]. В качестве альтернативы производным бензодиазепаина для снижения уровня тревоги могут использоваться анксиолитики небензодиазепиновой структуры, такие как буспирон (20–30 мг/сут.), гидроксизин (25–100 мг/сут.), этифоксин (50–150 мг/сут.).

Перед назначением курса антидепрессанта необходимо информировать пациента об отсроченном начале его терапевтического действия, потенциальных побочных эффектах и о возможном ухудшении состояния в начале лечения.

Длительность терапии антидепрессантом в случае ее эффективности должна составлять не менее 6–12 месяцев [16; 28]. При непереносимости или недостаточной эффективности проводится коррекция дозировок или смена препарата.

С учетом отставленного действия антидепрессантов говорить об отсутствии эффекта следует не ранее 6–8 недель терапии. Перед принятием решения о смене

базового препарата из-за отсутствия терапевтического эффекта следует оценить приверженность пациента к терапии, поскольку частой причиной снижения эффективности является нарушение комплаентности.

При неэффективности антидепрессантов первой линии рекомендуется перевод пациента на препараты второй и далее третьей линии.

В соответствии с проектом отечественных клинических рекомендаций [4], препараты *второй линии* включают антидепрессанты трициклической структуры: амитриптилин (75–150 мг/сут.) и имипрамин (75–250 мг/сут.), а также антидепрессант «рецепторного действия» мirtазапин (30–60 мг/сут.). Трициклический антидепрессант кломипрамин (75–250 мг/сут.), хотя и не имеет убедительной доказательной базы при ПТСР, может быть условно отнесен к числу препаратов второй линии в силу высокой эффективности при других расстройствах тревожного спектра [16].

При неэффективности антидепрессантов рекомендуется использование препаратов *третьей линии*, в ряду которых рассматриваются представители других классов психотропных средств, в частности антиконвульсант ламотриджин (25–500 мг/сут.) [46]. Данные об эффективности антипсихотиков (рисперидон 0,5–8 мг/сут., кветиапин 50–300 мг/сут., оланзапин 5–20 мг/сут.) при ПТСР неубедительны [49]. Эти препараты рекомендуется назначать при наличии таких симптомов, как вторгающиеся мысли о травматическом событии (интрузии), флешбеки, эксплозивность, агрессивное поведение, а также в тех случаях, когда в клинической картине имеются выраженные диссоциативные симптомы и дезорганизованное поведение [4].

Все препараты третьей линии могут назначаться как в режиме монотерапии, так и в качестве *адьювантных средств* в дополнение к базовой терапии антидепрессантом. Кроме того, в качестве адьювантной терапии могут использоваться и другие представители различных классов психотропных средств, а также непсихотропные препараты — в зависимости от профиля основных болезненных проявлений и наличия факультативной симптоматики.

В частности, для коррекции поведенческих расстройств и эксплозивности рекомендуется назначение перициазина (30–100 мг/сут.), тиаприда (200–300 мг/сут.), хлорпротиксена (25–150 мг/сут.), алимемазина (15–80 мг/сут.). Последний препарат может применяться и для коррекции инсомнии. В этих случаях терапию алимемазином следует начинать с приема 2,5–5 мг в вечернее время с последующей титрацией до достижения эффекта [7].

Для лечения ночных кошмаров у пациентов с ПТСР может быть рекомендовано назначение α 1-адреноблокатора празозина (1–10 мг/сут.), однако данные о его эффективности не обладают высоким уровнем доказательности [47].

Среди **нефармакологических биологических методов** терапии ПТСР наиболее изученной является ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС). При том, что результаты большинства исследований подтверждают эффективность данного метода, на сегодняшний день отсутствуют единые представления и убедительные доказательства относительно оптимального выбора параметров рТМС при лечении ПТСР [39, 50].

Основными задачами **психотерапевтического лечения** пациентов с ПТСР являются снижение интенсивности интрузий, снижение чувствительности к внешним и внутренним стимулам, запускающим повторное переживание травматического опыта, уменьшение выраженности аффективных нарушений, избегающего поведения и восстановление межличностной и социальной адаптации [1, 5].

Научно обоснованные методы психотерапевтического лечения ПТСР опираются преимущественно на нейрокогнитивные модели ПТСР, которые в настоящее время нашли свое подтверждение в исследованиях с использованием современных возможностей нейровизуализации. С позиции этих моделей, патогенез ПТСР тесно связан с нарушением процессов адаптивной переработки информации и интеграции травматического опыта в общую биографическую память пациента. Возникают фрагменты представлений и воспоминаний, которые в силу своей интенсивной негативной окраски фиксируются и остаются неинтегрированными в сети памяти, в том числе усиливая и формируя системы когнитивных дисфункциональных убеждений. Информация о травме существует в активной рабочей памяти до тех пор, пока не произойдет ее осмысление. Было выявлено, что травматические воспоминания ассоциированы со сниженной активностью левой нижней фронтальной коры, что дает возможность предположить, что в этих воспоминаниях преобладают эмоциональные и сенсорные элементы без соответствующих лингвистических ассоциаций. Оставаясь неинтегрированной и когнитивно неструктурированной, информация о травме продолжает персистировать в психике человека, актуализируясь всякий раз при малейшей стимуляции. Таким образом формируется цикл оживления травматических воспоминаний под воздействием триггеров, связанных с травмой и стремлением избежать неприятный опыт с попытками контролировать ход мыслей и избегать столкновения со всем, что может напоминать о травме, что в свою очередь ухудшает переработку травматического опыта.

На сегодняшний день существует большая доказательная база эффективности применения психотерапии при ПТСР. В результате систематического анализа опубликованных результатов исследований выделено несколько эффективных методов помощи при ПТСР [23]:

1. Когнитивно-поведенческая терапия (КПТ), фокусирующаяся на травме (ТФ-КПТ), в индивидуальной и групповой формах.
2. Десенсибилизация и переработка травм с помощью движения глаз (EMDR).
3. Частные методы управления стрессом¹.

К методам КПТ, рекомендуемым для лечения ПТСР, относят следующие:

- модель когнитивной психотерапии ПТСР А. Элерс и Д. М. Кларк;
- когнитивно-поведенческая психотерапия, сфокусирующаяся на травме (разработана Э. Маннарино, Дж. Коэн и Э. Деблингер);

¹ Термин «управление стрессом» относится к психологическим методам лечения, в которых используются когнитивные или поведенческие методы, не ориентированные на травму (например, расслабление, тренировка к стрессовой ситуации и др.).

- пролонгированная экспозиционная терапия (разработана Э. Фoa и М. Дж. Козаком в 1986 году);
- когнитивно-процессинговая терапия (СРТ);
- нарративная экспозиционная терапия;
- диалектико-поведенческая терапия (DBT);
- метакогнитивная терапия (МСТ, разработана А. Уэллсом и основана на модели обработки информации Уэллса и Дж. Мэтьюса);
- терапия, основанная на практиках осознанности (Mindfulness-based-therapy).

Все когнитивно-поведенческие методики лечения ПТСР имеют целью достижение когнитивной переоценки травматического события. Многие из технических приемов этих методик состоят в просмотре, визуализации, повторном «проживании» пережитой травмы (экспозиции), при одновременном использовании способов снижения текущего уровня эмоционального реагирования и включении процесса переосмысления для достижения интеграции и переоценки события.

Вторым из двух основных методов психотерапии при ПТСР является «десенсибилизация и переработка травмы движениями глаз» (EMDR, ДПДГ) по Ф. Шапиро (1995). Данный метод помощи имеет четкие процедуры и протоколы, которые направлены на работу с неадаптивными сетями памяти, и через них — с убеждениями и поведением человека. В EMDR имеется стандартный восьми-фазный протокол, в котором представлен алгоритм терапии. В данном подходе используются шкалы для оценки: SUD — десятибалльная шкала субъективного беспокойства и VOC — семибалльная шкала достоверности самопредставлений. Протоколы EMDR (ДПДГ) фокусируются на спонтанной ассоциативной переработке травматических воспоминаний с применением билатеральной стимуляции: визуальной (движение глаз), тактильной, слуховой.

Семейная психотерапия является значимым вспомогательным, но не основным методом психотерапии ПТСР. Системная семейная психотерапия ориентирована на коррекцию нарушений семейных отношений, возникших в результате болезни или смерти члена семьи. Доказано, что страдающие ПТСР ветераны войн демонстрируют высокий риск возникновения межличностных, в том числе семейных, проблем [3, 5].

Групповая психотерапия и тренинг рекомендуются как часть психотерапевтической программы лечения ПТСР. Наиболее эффективными являются: поддерживающая групповая терапия, когнитивно-поведенческая групповая психотерапия. На этапе психологической реабилитации большое распространение получили тренинги управления стрессом и тренинги восстановления социальных навыков. Одним из достоинств групповой психотерапии является возможность оказания помощи большему (в сравнении с индивидуальной) количеству пациентов.

При планировании расписания и рабочей нагрузки на специалистов (психотерапевтов и клинических психологов) целесообразно использовать рекомендации по трудозатратам, приведенные в таблице 1.

Трудозатраты на проведение психотерапевтического лечения ПТСР

Метод психотерапии	Длительность встречи	Частота	Длительность курса
Индивидуальные встречи			
Когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ, ФТ-КПТ)	50 минут	В стационаре: 2–3 раза в неделю В амбулаторных условиях: 1–2 раза в неделю	10–12 встреч
Десенсибилизация и переработка движением глаз (ДПДГ, EMDR)	60–90 минут	В стационаре: 2 раза в неделю В амбулаторных условиях: 2 раза в неделю	4–10 встреч
Групповые занятия			
Когнитивно-поведенческая психотерапия (КПТ, ФТ-КПТ)	90 минут	В стационаре: 3 раза в неделю В амбулаторных условиях: 2 раза в неделю	10 занятий, 6–10 человек в группе
Тренинг навыков саморегуляции	90 минут	В стационаре: 2 раза в неделю В амбулаторных условиях: 1 раза в неделю	10 занятий, 6–10 человек в группе

В целом же, психотерапия лиц с признаками ПТСР, в зависимости от выраженности их психологической дезадаптации, может продолжаться от одного месяца до нескольких лет. Поэтому любой психотерапевтический процесс при ПТСР может быть условно разделен на три стадии:

1. Установление «безопасной атмосферы», т. е. доверительного, неформального контакта, дающего врачу право на «получение доступа» к тщательно охраняемому пациентом от посторонних вмешательств «травматическому материалу».

2. Работа с конкретным «травматическим материалом», т. е. с воспоминаниями, болезненными переживаниями, отрешенностью, избеганием, отчужденностью и т. п.

3. Помощь пациенту в его личностном «отделении» от перенесенной травмы, в его постепенном включении в обыденную жизнь [4].

Этап реабилитации

Чрезвычайно важно обеспечить лицам с ПТСР после курса основного лечения (особенно лицам с тяжелыми физическими и психическими последствиями) длительный этап реабилитации, сопровождения и поддержки. Особенностью данного этапа является междисциплинарный характер оказываемой медицинской помощи при тесном межведомственном взаимодействии, осуществляе-

мом на региональном уровне. Реабилитацию пациентов с ПТСР обеспечивают организации медицинской и социальной реабилитации. Медицинская реабилитация осуществляется в региональных центрах медицинской реабилитации, амбулаторных звеньях общесоматической сети и психиатрической службы — силами психотерапевтов, врачей-специалистов, медицинских психологов и специалистов по социальной работе.

В зависимости от тяжести сопутствующих и/или коморбидных заболеваний (особенно для пациентов с тяжелыми инвалидизирующими последствиями) реабилитационные мероприятия обеспечиваются на базе терапевтических, неврологических или травматологических отделений многопрофильных стационаров, а также на имеющихся или дополнительно развернутых психосоматических отделениях (койках). С учетом высокой коморбидности аддиктивной патологии, возникающей в отдаленном периоде течения ПТСР, целесообразно активно привлекать к реабилитационным мероприятиям специалистов наркологической службы.

Важным аспектом реабилитации является восстановление духовно-личностных ориентиров и смыслов пациентов с ПТСР. С этой целью могут привлекаться представители религиозных конфессий и общественных организаций. Для расширения возможностей социальной реабилитации рекомендуется привлекать волонтерские организации, организовывать долговременное сотрудничество с некоммерческими общественными организациями и благотворительными фондами, в том числе взаимодействие с представителями региональных отделений Параолимпийского комитета России.

При формировании индивидуальной реабилитационной программы важно предусмотреть раннее начало выполнения дозированной физической нагрузки, комплекса лечебной физической культуры, а также учитывать возможности санаторно-курортного лечения, для чего задействовать мощности санаторно-курортного комплекса, в том числе санаторно-курортных организаций, специализирующихся по профилю психоневрология (психические расстройства).

Литература

1. *Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П.* Диагностика и терапия посттравматического стрессового расстройства в клинике пограничных расстройств и соматической медицине / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова // *Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций. Выпуск 2.* СПб.: КОСТА, 2019. 423 с.
2. *Дрига Б. В.* Особенности боевых посттравматических стрессовых расстройств у военнослужащих, проходивших военную службу по призыву: автореф. дис. ... канд. мед. наук. СПб.: ВМедА им. С. М. Кирова, 2012. 24 с.
3. *Казенная Е. В.* Современные зарубежные исследования посттравматического стрессового расстройства и его лечения эффективными психотерапевтическими методами у взрослых // *Современная зарубежная психология.* 2020; 9 (4): 110–119. [Электронный ресурс] doi: <https://doi.org/10.17759/jmfp.2020090410> (дата обращения 23.11.2022).
4. *Караваева Т. А. и др.* Посттравматическое стрессовое расстройство // *Проект клинических рекомендаций.* 2022. [Электронный ресурс] URL: <https://psychiatr.ru/news/1475> (дата обращения 23.11.2022).

5. Ляшковская С. В., Таишыков В. А., Семенова Н. В. Подходы к определению и типологии мишенной психотерапии в контексте задач совершенствования индивидуальных программ психотерапии // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева*. 2017; 1: 89–98.
6. Марченко А. А. Невротические расстройства у военнослужащих (клиника, диагностика, патоморфоз): автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2009. 46 с.
7. Медведев В. Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике // *Психиатрия и психофармакотерапия им. П. Б. Ганнушкина*. 2018; 20 (3–4): 26–33.
8. Попов Ю. В., Вид В. Д. Реакции на стресс. Практический комментарий к 5-й главе Международной классификации болезней 10 пересмотра (МКБ-10) // *Современная психиатрия*. 1998; 1: 9–13.
9. Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В. А. Солдаткина. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. 624 с.
10. Сукиасян С. Г. О некоторых аспектах динамики посттравматических стрессовых расстройств у участников боевых действий // *Социальная и клиническая психиатрия*. 2009; 19 (1): 12–18.
11. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001. 272 с.
12. Цыганков Б. Д., Былим А. И. Психические нарушения у беженцев и их медико-психологическая коррекция: руководство для врачей. Кисловодск, 1998. 138 с.
13. Шамрей В. К., Курпатов В. И. Психотерапия: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2017. 501 с.
14. Шамрей В. К., Курпатов В. И. Психиатрия войн и катастроф: учебное пособие. СПб.: СпецЛит, 2015. 431 с.
15. Amat J. et al. Medial prefrontal cortex determines how stressor controllability affects behavior and dorsal raphe nucleus // *Nat. Neurosci.* 2005; 8: 365–371.
16. Bandelow B. et al. WFSBP Task Force on Mental Disorders in Primary Care; WFSBP Task Force on Anxiety Disorders, OCD and PTSD. Guidelines for the pharmacological treatment of anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and posttraumatic stress disorder in primary care // *Int. J. Psychiatry Clin. Pract.* 2012; 16: 77–84. doi: 10.3109/13651501.2012.667114.
17. Bisson J. I., Olf M. Prevention and treatment of PTSD: the current evidence base // *Eur. J. Psychotraumatol.* 2021; 12 (1). doi: 10.1080/20008198.2020.1824381.
18. Breslau N. et al. Trauma and Posttraumatic Stress Disorder in the Community: The 1996 Detroit Area Survey of Trauma // *Archives of General Psychiatry*. 1998; 55: 626–632.
19. Brillon P. Comment aider les victimes souffrant de stress post-traumatique. Montréal (Québec): Les Éditions Québec-Livres. 2013: 456.
20. Friedman M. A. Posttraumatic stress disorder // *Neuropsychopharmacology: The fourth generation of progress*, American college of neuropsychopharmacology. 2000.
21. Geuze E. et al. Altered Pain Processing in Veterans With Posttraumatic Stress Disorder // *Archives of General Psychiatry*. 2007; 64: 76–85.
22. Glass A. J. Army psychiatry before World War II. / Glass A. J., Bernucci R. J., eds. // *Office of The Surgeon General, US Army*. 1966: 3–23.
23. Guidelines for the management of conditions specifically related to stress / World Health Organization. Geneva: WHO, 2013. 273 p. [Электронный ресурс] URL: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/85119> (дата обращения: 23.11.2022).
24. Guina J. et al. Benzodiazepines for PTSD: A systematic review and meta-analysis. // *J. Psychiatr. Pract.* 2015; 21 (4): 281–303. doi: 10.1097/PRA.0000000000000091.
25. Hariri A. R. et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala // *Science*. 2002; 297: 400–403.

26. *Herman J.* Trauma and recovery: The aftermath of violence from domestic abuse to political terror. New York: Basic Books, 1997. 244 p.
27. *Hoskins M. D. et al.* Pharmacological therapy for post-traumatic stress disorder: A systematic review and meta-analysis of monotherapy, augmentation and head-to-head approaches // *European Journal of Psychotraumatology.* 2020; 12 (1). doi: 10.1080/20008198.2020.1802920.
28. *Katzman M. A. et al.* Canadian clinical practice guidelines for the management of anxiety, posttraumatic stress and obsessive-compulsive disorders // *BMC Psychiatry.* 2014; 14. doi: 10.1186/1471-244X-14-S1-S1.
29. *Keane T. M. et al.* Mississippi Scale for Combat-Related Posttraumatic Stress Disorder: three studies in reliability and validity // *J. Consult. Clin. Psychol.* 1988; 56: 85–90.
30. *Kessler R. C. et al.* Comorbid Major Depression and Generalized Anxiety Disorders in the National Comorbidity Survey follow-up // *Psychol. Med.* 2008. 38 (3): 365–374.
31. *Kessler R. C. et al.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM–IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62 (6): 593–602.
32. *Kessler R. C. et al.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995; 52: 1048–1060.
33. *Kolb L. C. et al.* The psychobiology of PTSD: Perspectives and reflections on the past, present, and future // *Journal of Traumatic Stress.* 1993; 6: 293–304.
34. *Maddox S. A. et al.* A naturally-occurring histone acetyltransferase inhibitor derived from *Garcinia indica* impairs newly acquired and reactivated fear memories // *PLoS One.* 2013; 8. 16 p.
35. *Maercker A.* Therapie der posttraumatischen Belastungsstörungen Hardcover. Springer, 2003. 344 p.
36. *Milad M. R. et al.* Thickness of ventromedial prefrontal cortex in humans is correlated with extinction memory // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005; 102: 10706–10711.
37. *Nash W. P.* Us Marine corps and Navy combat and operational stress continuum model: a tool for leaders // *Combat and operational behavioral health.* Washington, DC, 2001. 750 p.
38. *Perkonig A. et al.* Longitudinal Course of Posttraumatic Stress Disorder and Posttraumatic Stress Disorder Symptoms in a Community Sample of Adolescents and Young Adults // *American Journal of Psychiatry.* 2005; 162: 1320–1327.
39. *Petrosino N. J. et al.* Transcranial magnetic stimulation for post-traumatic stress disorder // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2021; 11. doi: 10.1177/20451253211049921.
40. *Pitman R. K. et al.* Investigating the pathogenesis of posttraumatic stress disorder with neuroimaging // *J. Clin. Psychiatry.* 2001; 62: 47–54.
41. *Roth S. et al.* Complex PTSD in victims exposed to sexual and physical abuse: Results from the DSM–IV field trial for Posttraumatic Stress Disorder // *J. of Traumat Stress.* 1997; 10: 539–555.
42. *Saguil A.* Psychological and Pharmacologic Treatments for Adults with PTSD // *Am. Fam. Physician.* 2019; 99 (9): 577–583.
43. *Seal K. H. et al.* VA mental health services utilization in Iraq and Afghanistan veterans in the first year of receiving new mental health diagnoses // *J. of Traumatic Stress.* 2010; 23: 5–16.
44. *Shumyatsky G. P. et al.* Identification of a signaling network in lateral nucleus of amygdala important for inhibiting memory specifically related to learned fear // *Cell.* 2002; 111: 905–918.
45. *Simms D. C. et al.* To Use or Not to Use: Clinicians Perceptions of Telemental Health // *Canadian Psychology.* 2011; 52: 41–51.
46. *Thompson S. I., El-Saden S. M.* Lamotrigine for treating anger in veterans with posttraumatic stress disorder // *Clin. Neuropharmacol.* 2021; 44 (5): 184–185. doi: 10.1097/WNF.0000000000000477.

47. *Vellante F. et al.* Targeting the noradrenergic system in posttraumatic stress disorder: A systematic review and meta-Analysis of prazosin trials // *Curr. Drug Targets*. 2015; 16 (10). doi: 10.2174/1389450116666150506114108.
48. *Wilker S., Kolassa I.-T.* Genetic influences on posttraumatic stress disorder (PTSD): Inspirations from a memory-centered approach // *Psychiatria Danubina*. 2012; 24: 278–279.
49. *Williams T.* Pharmacotherapy for posttraumatic stress disorder (PTSD) // *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 3 (3). doi: 10.1002/14651858.CD002795.pub3.
50. *Yan T. et al.* Different frequency repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for posttraumatic stress disorder (PTSD): a systematic review and meta-analysis // *J. Psychiatr. Res*. 2017; 89: 125–135. doi: 10.1016/j.jpsychires.2017.02.021.

Опросник на скрининг ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002)

Опросник на скрининг ПТСР состоит из 10 вопросов, отражающих симптомы вторжения (интрузии) и физиологического возбуждения, с вариантами ответа да/нет. Для положительного ответа каждый из симптомов должен быть отмечен по крайней мере дважды на прошлой неделе.

Инструкция. Эта анкета связана с вашими личными реакциями на травматическое событие, которое случилось с вами.

Ниже указаны некоторые реакции, которые иногда возникают у людей после травматического события. Пожалуйста, ответьте «Да», если вы испытывали следующие симптомы по крайней мере дважды на прошлой неделе.

№		Да	Нет
1	Тяжелые мысли или воспоминания о событии приходили мне в голову против моей воли		
2	Мне снились тяжелые сны о том, что со мной случилось		
3	Я вдруг замечал(а), что действую и чувствую себя так, как будто бы ситуация повторяется снова		
4	Когда что-то напоминает мне об этом событии, я чувствую себя подавленным(ой)		
5	Когда что-то напоминало мне о случившемся, я испытывал(а) неприятные физические ощущения (потливость, сбой дыхания, тошноту, учащение пульса и др.)		
6	У меня нарушен сон (трудности засыпания или частые пробуждения)		
7	Я чувствовал(а) постоянное раздражение и гнев		
8	Мне было сложно сосредоточиться		
9	Я стал(а) более осведомлен(а) о потенциальных опасностях для себя и других		
10	Я все время был(а) напряжен(а) и вздрагивал(а), если что-то внезапно пугало меня		

Обработка и интерпретация результатов

Если балл, полученный по опроснику, равен или превышает 6, то испытуемого следует отнести к группе риска.

Опросник зарекомендовал себя как хороший скрининговый инструмент для выявления симптомов ПТСР. Однако для постановки диагноза или верификации симптомов результаты должны быть подтверждены с помощью клинического интервью и дополнительных тестовых методик.

Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД)

Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД) включает ряд диагностических модулей (блоков вопросов), обеспечивающих диагностику психических расстройств по критериям DSM-IV (аффективных, психотических, тревожных, вызванных употреблением психоактивных веществ и т. д.). Конструкция интервью позволяет работать отдельно с любым модулем, в том числе и с модулем ПТСР. В каждом модуле даны четкие инструкции, позволяющие экспериментатору при необходимости перейти к беседе по другому блоку вопросов. Так, при диагностически значимых ответах на вопросы, направленные на критерий А — наличия в опыте респондента травматического события, — интервьюер задает вопросы из следующих блоков, позволяющие получить информацию об уровне выраженности симптоматики, относящейся к другим критериям ПТСР [9].

Модуль I. «Посттравматическое стрессовое расстройство»

Инструкция. В беседе задайте пациенту указанные вопросы, обведите ДА или НЕТ. Если обведен ответ НЕТ со стрелкой, интервью завершается, констатируется отсутствие.

№	Вопрос			№ пр.
I1	Участвовали ли Вы, имели отношение или были очевидцем экстремальных травматических событий, которые были бы связаны с серьезными травмами, реальной смертью или угрозой смерти по отношению к Вам или кому-то другому? Примеры травматических событий: серьезная авария, сексуальное или физическое насилие, террористический акт, пребывание в заложниках, похищение, ограбление, пожар, обнаружение трупа, неожиданная смерть, война, природные катаклизмы.	Нет →	Да	1
I2	В течение последнего месяца переживали ли Вы заново это событие (например, в мыслях, интенсивных воспоминаниях или физических реакциях)?	Нет →	Да	2
I3	В течение последнего месяца:			
a	Избегали ли Вы думать об этом событии, избегали ли Вы вещей, напоминающих Вам о нем?	Нет	Да	3
b	Трудно ли Вам вспоминать о каком-либо важном аспекте произошедшего события?	Нет	Да	4
c	Снизился ли Ваш интерес к хобби или выполнению социальных обязательств?	Нет	Да	5
d	Чувствовали ли Вы себя одиноким или оторванным от других?	Нет	Да	6
e	Заметили ли Вы, что Ваши переживания стали чаще?	Нет	Да	7

№	Вопрос			№ пр.
f	Нет ли у Вас ощущения, что эта травма сократила Вам жизнь?	Нет	Да	8
	ИМЕЕТСЯ ЛИ 3 ИЛИ БОЛЕЕ ОТВЕТОВ ДА В I3?	Нет →	Да	
I4	В последний месяц:			
a	Есть ли у Вас трудности со сном?	Нет	Да	9
b	Были ли Вы особенно раздражительны, злы или вспыльчивы?	Нет	Да	10
c	Трудно ли Вам было сконцентрироваться?	Нет	Да	11
d	Вы были нервным или постоянно напряженным?	Нет	Да	12
e	Легко ли Вас было испугать?	Нет	Да	13
	ПОЛУЧЕНЫ ЛИ ОТВЕТЫ ДА НА 2 ИЛИ БОЛЕЕ ВОПРОСОВ ИЗ I4?	Нет →	Да	
I5	На протяжении последнего месяца влияли ли эти проблемы существенно на Ваши рабочие обязанности, социальные обязательства, вызывали ли существенное недомогание?	Нет	Да	14
	ОТМЕЧЕНО ЛИ I5 КАК ДА? «Да» — ПТСР в настоящее время.	Нет	Да	
	Ответ: «Нет →» — ПТСР в настоящее время нет.			

ОКАЗАНИЕ МЕДИЦИНСКОЙ ПОМОЩИ ПРИ ПТСР

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) возникает как отставленная или затяжная реакция на стрессовое событие или ситуацию (кратковременную или продолжительную) исключительно угрожающего или катастрофического характера, которые в большинстве случаев несут в себе угрозу жизни и благополучию и являются дистрессом для любого человека.

Решающая роль в развитии ПТСР принадлежит психической травме (травматической ситуации). Травматические ситуации представляют собой экстремальные критические события, которые обладают мощным негативным воздействием, ситуации угрозы, требующие от человека экстраординарных усилий по совладанию с последствиями воздействия.

Где получить помощь:

Call-центр («Горячая линия» по организации оказания помощи при ПТСР в регионе) 8 (XXX) XXX XX XX

Телефон доверия:
8 (XXX) XXX XX XX

Кризисная служба
8 (XXX) XXX XX XX

Психоневрологический диспансер (консультации медицинских психологов, врачей-психотерапевтов, врачей-психиатров)

8 (XXX) XXX XX XX

Психологическая служба
8 (XXX) XXX XX XX

Интернет-ресурсы:
www.xxxxxxxxxx

Основные симптомы ПТСР:

1) *Повторяющееся переживание травмирующего события* — навязчивые воспоминания травматической ситуации, наплывы тревоги, сопровождающейся повторным ее представлением или проигрыванием, ощущения, что травматическая ситуация возвращается как будто наяву, в виде иллюзий, галлюцинаций и флешбеков («флешбеки» — состояния длительностью от нескольких секунд до нескольких часов, в течение которых субъект как бы «переносится» в место и время травматической ситуации).

2) *Избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме*, — фактическое избегание, эмоциональная отстраненность, ограничительное поведение.

3) *Повышенное (чрезмерное) возбуждение и реактивность* — постоянное беспокойство, возбужденность, взбудораженность, которых не было до травмы, нарушения сна (преимущественно затрудненное засыпание и ночные кошмары, нередко со сценами из травмирующего события), раздражительность, сверхбдительность, повышенный рефлекс четверохолмия (реакция вздрагивания), а также трудности с концентрацией внимания, нетерпимость к ситуациям ожидания.

ВАЖНО:

Несвоевременное обращение за помощью может приводить к различным стратегиям самолечения (среди которых чаще всего злоупотребление алкоголем и другими психоактивными веществами, самостоятельный прием лекарств не по назначению) и значительно снижает эффективность терапии ПТСР.

Генетическое и семейное консультирование лиц с психическими расстройствами

Е. Д. Касьянов, Г. В. Рукавишников, М. А. Ганзенко, Г. Э. Мазо

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на то, что значительное число специалистов в области психического здоровья считают, что психические расстройства имеют генетическую природу, большинство пациентов сообщают, что психиатры никогда не обсуждали с ними этические проблемы психиатрической генетики (Martorell L., Sanfeliu A., Blázquez A. et al., 2019). Это контрастирует с данными о том, что в семьях большого числа пациентов возникали вопросы, связанные с генетикой психических расстройств, и что почти половина пациентов беспокоилась о передаче психического расстройства своему потомству (Martorell L., Sanfeliu A., Blázquez A. et al., 2019).

Информирование о генетическом риске психических расстройств, имеющих сложную и многофакторную природу, сопряжено со многими трудностями. Кроме того, на данный момент не существует генетических тестов для подтверждения психиатрического диагноза и оценки риска его развития у лиц без каких-либо симптомов. В связи с этим на данном этапе развития формальный генетический тест не требуется для проведения генетического консультирования и достижения его целей (Moldovan R., McGhee K. A., Coviello D. et al., 2019). Тем не менее семейное и генетическое консультирование в психиатрии связано с рядом положительных краткосрочных и долгосрочных результатов (Moldovan R., Pinteа S., Austin J., 2017). Например, психиатрическое генетическое консультирование может устранить неправильные представления о причинах болезни, устранить генетический и/или экологический детерминизм, уменьшить стыд и/или вину, изменить подход к лечению и обеспечить возможность принятия более обоснованных планов относительно важных жизненных решений, таких как рождение детей (Moldovan R., Pinteа S., Austin J., 2017). Такие установленные преимущества позволяют предположить, что семейное и генетическое консультирование в будущем станет важной частью клинической помощи психиатрическим пациентам.

Еще одной важной особенностью является то, что семейное и генетическое консультирование в психиатрии концептуально идентично генетическому консультированию при других типах заболеваний (Moldovan R., Pinteа S., Austin J., 2017). Учитывая распространенность психических расстройств и относительную нехватку консультантов-генетиков, целенаправленные усилия по обучению других медицинских работников могут снизить зависимость от консультантов-генетиков. Так, метаанализ R. Moldovan и соавт. продемонстрировал, что уровень специализации (медицинский генетик или другой врач-специалист) не оказал существенного влияния на эффективность семейного и генетического консультирования

в психиатрии у взрослых относительно уровня тревожности, чувства вины и расширения прав и возможностей (Moldovan R., Pinteа S., Austin J., 2017).

Таким образом, обсуждение этических проблем психиатрической генетики, возникающих в семьях пациентов, является важной частью повседневной клинической практики, в которой данные фундаментальной науки должны разумно транслироваться в доступные для понимания пациентов тезисы о генетике психических расстройств. В ближайшем будущем, когда генетическая информация, вероятно, станет гораздо более доступной по мере ее постепенной интеграции в здравоохранение, вопрос о том, как эффективно передавать пациентам сложную информацию о генетическом риске, будет иметь первостепенное значение не только для научных исследований, но и для повседневной практики врача-психиатра.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Генетика психических расстройств

Психиатрическая генетика имеет долгую и непростую историю (Moldovan R., McGhee K. A., Coviello D. et al., 2019). Подавляющее количество семейных и близнецовых исследований, охватывающих последние 60 лет, продемонстрировали, что психические расстройства имеют значительный генетический вклад на уровне популяции (т. е. наследуемость) (Касьянов Е. Д., Меркулова Т. В., Кибитов А. О., Мазо Г. Э., 2020). Оценка наследуемости психических расстройств базировалась на семейных исследованиях, исследованиях семей с приемными детьми и близнецовых исследованиях. Большинство вычислений показателя наследственного риска основывались на разнице между конкордантностью изучаемого психического расстройства между дизиготными (ДЗ) и монозиготными (МЗ) близнецами. Однако у этого метода есть множество ограничений: если пары близнецов не были подтверждены в популяционных реестрах или были погрешности в определении зиготности, а также если применялись довольно широкие диагностические критерии, то показатель конкордантности у МЗ близнецов искусственно повышался. Другие исследователи также отмечали, что близнецы не могут служить отражением общей популяции, так как, по сравнению с остальными людьми, у них выше риск родовых травм, ниже вес при рождении и выше смертность. Таким образом, изучаемое психическое расстройство может быть конкордантно на основании родовых травм в той же мере, что и на основании генетической предрасположенности (Torrey E. F., Yolken R. H., 2019).

Другой фундаментальной проблемой близнецовых исследований является лежащее в их основе предположение, что общие внешние факторы воздействуют одинаково на обоих близнецов как из МЗ пар, так и из ДЗ (Tenesa A., Haley C. S., 2013). Однако известно, что примерно в 15% случаев при внутриутробном развитии один монозиготный близнец получает большее количество крови, чем другой (подобное состояние называется «фето-фетальный трансфузионный синдром») (Tenesa A., Haley C. S., 2013). Следовательно, монозиготные близнецы неравномер-

но подвержены влиянию гормонов, препаратов и инфекционных агентов из материнской крови. У ДЗ близнецов подобный феномен не наблюдается. Кроме того, в близнецовых исследованиях предполагается, что и у МЗ, и ДЗ социальная среда одинакова. Однако в многочисленных психологических исследованиях показано, что МЗ, но не ДЗ близнецы, больше проводят время вместе и формируют схожие социальные связи (Tenesa A., Haley C. S., 2013). Проблемой также является то, что в близнецовых исследованиях влияния генов и внешней среды расцениваются как независимые силы, не взаимодействующие между собой. Однако сейчас известно о существовании взаимодействий «ген — внешняя среда», имеющих место при многих заболеваниях, в том числе и при шизофрении (Torrey E. F., Yolken R. H., 2019).

Благодаря усилиям Консорциума психиатрической геномики (Psychiatric Genomics Consortium, PGC) за последние 15 лет фокус сместился с косвенного изучения наследуемости, основанной на семейных и близнецовых исследованиях, на прямое использование полногеномных данных и изучение индивидуального генетического риска в общей популяции (Касьянов Е. Д., Ракитько А. С., Рукавишников Г. В. и др., 2022).

Психические расстройства — это многофакторные патологические состояния, возникающие в результате гетерогенных комбинаций множества генетических вариантов, взаимодействующих с окружающей средой (Cardno A. G., Owen M. J., 2014). По отдельности наиболее распространенные генетические варианты имеют размеры эффекта, которые слишком малы, чтобы детерминировать развитие психических расстройств, но благодаря взаимодействию друг с другом и с факторами окружающей среды они и определяют уровень индивидуального риска у человека (Schmitt A., Malchow B., Hasan A., Fallkai P., 2014). Однако более редкие генетические вариации, включая варианты с вариацией числа копий генов (Copy number variation, CNV), также могут вносить свой вклад и иметь более серьезное влияние на генетический риск психических расстройств. Последние достижения в области геномных исследований в сочетании с крупномасштабными проектами, такими как PGC, позволили выявить сотни общих и редких генетических вариаций, которые связаны с рядом психических и неврологических расстройств (Smoller J. W., Andreassen O. A., Edenberg H. J. et al., 2019).

Среди ранних доказательств совместного молекулярно-генетического влияния на психические расстройства были данные о том, что редкие CNV связаны с множеством нарушений, включая аутизм, синдром дефицита внимания и гиперактивности (СДВГ) и шизофрению, а также эпилепсию и умственную отсталость (Karayiorgou M., Morris M. A., Morrow B. et al., 1995). Было определено, что редкие CNV не являются новыми мутациями, но являются наследуемыми факторами высокого риска основных психических расстройств — вплоть до 82% (табл. 1). Некоторые из редких вариаций числа копий генов, таких как CNV в 16p11.2, ассоциированы и с биполярным аффективным расстройством (БАР), и с шизофренией, и с расстройствами аутистического спектра (РАС) одновременно.

Суммарные результаты исследований рисков развития биполярного расстройства, шизофрении или РАС при наличии редких вариаций числа копий генов

Локус CNV	Тип	Риск (%)			
		БАР	Шизофрения	РАС	Риск любого из этих заболеваний
1q21.1	Делеция		7,91		7,91
	Дупликация		4,50	4,87	9,25
3q29	Делеция		33,56		33,56
7q11.23	Дупликация			16,05	16,05
15q11.2	Делеция		2,09		2,09
15q11.2–13.1	Дупликация			20,73	20,73
15q13.3	Делеция		8,76	5,42	13,70
16p11.2	Делеция			5,96	5,96
	Дупликация	4,19	9,45	7,28	19,56
17p12	Делеция		6,60		6,60
22q11.21	Делеция	26,37	68,25	23,06	82,01
22q11.2	Дупликация			2,07	2,07

Новые структурные мутации вариаций числа копий генов *de novo* присутствуют у 4–7% пациентов с БАР, шизофренией или РАС и могут находиться практически в любом участке генома. Для человека с вариацией числа копий генов *de novo* абсолютный риск возникновения БАР, шизофрении или РАС — 14%, что является риском выше популяционного.

Таблица 2

CNV *de novo*: атрибутивный (связанный) риск и риск появления шизофрении, БАР и РАС

Расстройство	Соотношение шансов	Обнаруженный атрибутивный риск (%)	Случаи CNV <i>de novo</i> у больных (%)	Риск появления заболевания при наличии CNV <i>de novo</i> (%)
БАР	4,77	79,0	4,32	4,45
Шизофрения	6,27	84,1	6,10	5,67
РАС	7,50	86,7	7,18	4,07

Расстройство	Соотношение шансов	Обнаруженный атрибутивный риск (%)	Случаи CNV de novo у больных (%)	Риск появления заболевания при наличии CNV de novo (%)
Риск развития любого из этих заболеваний				13,53

Таблица 3

**Примеры риска БАР, шизофрении и РАС для значимых маркеров
однонуклеотидных полиморфизмов, выявленных в GWAS**

Ген	Однонуклеотидный полиморфизм	Маркерный аллель	Частота встречаемости маркерного аллеля	Отношение шансов	Риск появления заболевания для данного маркера (%)
БАР					
SACNA1C	rs4765913	A	0,21	1,13	1,10
ODZ4	rs12576775	G	0,18	1,18	1,07
Шизофрения					
VRK2	rs2312147	C	0,61	1,09	1,03
MHC	rs13211507	T	0,92	1,22	1,01
NRGN	rs12807809	T	0,83	1,12	1,02
TCF4	rs9960767	V	0,056	1,20	1,18

Широко распространенная трансдиагностическая наследуемость психических расстройств является проблемой парадигмы современных психиатрических классификаций, которые с самого начала подчеркивали иерархические и взаимоисключающие диагнозы. Понимание генетических основ и категорических различий в отношении нарушений головного мозга и связанных с ними фенотипов может способствовать поиску их биологических механизмов. В целом, семейные, близнецовые и полногеномные исследования уже достаточно твердо продемонстрировали, что генетическое влияние на психопатологию пересекает диагностические границы: «как многие отметили, наши гены, похоже, не читали DSM» (Smoller J. W., Andreassen O. A., Edenberg H. J. et al., 2019).

Таким образом, растущему пониманию сложной природы основных психических расстройств сопутствует параллельная потребность в оказании помощи пациентам и семьям в понимании механизмов и адаптации к последствиям психи-

ческих расстройств, включая факторы риска, которые могут способствовать возникновению заболеваний в семьях. Существует растущая потребность со стороны пациентов и их семей в соответствующих консультациях по вопросам генетического вклада в психические расстройства.

Психиатрическое семейное и генетическое консультирование

Генетическое консультирование было определено как процесс оказания помощи людям для «понимания и адаптирования к медицинским, психологическим и семейным последствиям бремени генетического вклада в заболевание» (Resta R., Biesecker B. B., Bennett R. L. et al., 2006). После недавних исследований, демонстрирующих, как риски таких психических расстройств, как шизофрения, БАР и РАС, могут быть значительно повышены у лиц с положительными результатами теста на определенные генетические маркеры, психиатрическое консультирование перешло от простой оценки риска, основанной на семейном анамнезе, к оценкам, основанным на конкретных и порой сложных данных генетических тестов. В программном документе Европейской психиатрической ассоциации об этических аспектах общения с пациентами и их семьями (Carpiniello B., Wasserman D., 2020) постулируются следующие ключевые правила для психиатров при генетическом консультировании.

- Проявляйте особую осторожность в общении с пациентами и семьями по вопросам генетического риска, предоставляя обновленную информацию о текущем состоянии дел в этой области.
- Дайте понять, что современные генетические знания все еще неполны, так как являются развивающимся научным направлением и будущие результаты могут изменить наши существующие представления.
- Помните, что раскрытие результатов может вызвать негативные и разрушительные эффекты не только у пациентов, но и других членов семьи.
- Обсудите с пациентом возможность обмена генетической информацией с членами семьи и получите явное согласие на раскрытие данной информации.
- Консультанты должны учитывать этические последствия раскрытия генетической информации и сложность психологических последствий и быть готовыми предложить психотерапевтическую поддержку в рамках процесса консультирования.
- Генетическое консультирование по вопросам планирования семьи и абортов должно включать всю информацию, необходимую для оказания помощи пациентам в принятии решения; в этих случаях психиатры должны с особым уважением относиться к ценностям и решениям пациентов.

С практической стороны, риск заболевания, который обычно сообщается членам семей во время генетического консультирования, является именно семейным риском, который был рассчитан на основе эпидемиологических наблюдений

передачи заболевания от родителей к ребенку или семейных и близнецовых исследований (Касьянов Е. Д., Кибитов А. О., Мазо Г. Э., 2023). Например, может сообщаться следующая информация: «для матери с шизофренией риск того, что у ее ребенка будет шизофрения, составляет около 10%, что выше по сравнению с распространенностью среди населения (чуть менее 1%), а для женщины, которая не болеет, но имеет шизофрению у одного из братьев/сестер, риск развития шизофрении у ее ребенка составляет около 3%» (Rasic D., Hajek T., Alda M., Uher R., 2014).

Ошибка такого заключения в том, что при проведении семейного консультирования или беседы с родственниками пациента некорректно экстраполировать количественные данные риска развития психических расстройств, полученные в эпидемиологических, семейных и близнецовых исследованиях, на персональный риск развития психопатологии у детей пациента (в том числе планируемых), а также других его ближайших родственников (Smoller J. W., Finn C. T., 2003). Как обсуждалось выше, данные типы исследований имеют ряд ограничений (использование специфических популяций, расплывчатые критерии включения, а также «сбивающие» внешнесредовые факторы, которые маскируются под генетические). Поэтому в подобных случаях рекомендуется указать на то, что отягощенный семейный анамнез по психическим расстройствам не является отражением только генетического влияния и расценивается лишь как один из факторов риска, который на текущий момент проблематично оценить персонально для каждого человека (Schmitt A., Malchow B., Hasan A., Fallkai P., 2014). Это связано с тем, что на данный момент пока отсутствуют достоверные диагностические инструменты, которые помогли бы врачам выявить людей с высоким риском психических расстройств, хотя имеются некоторые многообещающие предварительные результаты (смотрите раздел «Генетическое тестирование»).

Консультирование детей и подростков

Большая часть психических расстройств начинается в возрасте до 14 лет (Kessler R. C., Berglund P., Demler O. et al., 2005), при этом 1 из 7 молодых людей в возрасте от 10 до 19 лет страдает психическими расстройствами (World Health Organisation, 2021). Таким образом, детство или юность могут быть особенно актуальным периодом для получения психиатрического генетического консультирования. Это может предотвратить неправильные представления о причинах психического расстройства и справиться со стигматизирующими убеждениями, связанными с личной или семейной историей проблем с психическим здоровьем (Hinshaw S. P., Stier A., 2008; Semaka A., Austin J., 2019; Sabatello M., Chen Y., Herrera C. F. et al., 2021). Психиатрическое генетическое консультирование также может оказать положительное влияние на родителей и лиц, осуществляющих уход, которые часто чувствуют ответственность за психическое здоровье своего ребенка и испытывают чувство вины, стыда или тяжелого бремени ответственности (Radu M., Ciucă A., Crișan C.-A. et al., 2022). Такие чувства могут частично

корениться в ограниченном понимании вклада генетических факторов и факторов окружающей среды в психические расстройства (Austin J. C., 2020), что может иметь целый ряд негативных поведенческих последствий, таких как нежелание искать подходящую поддержку для своего ребенка или потенциальное ограничение числа своих будущих детей (Meiser B., Mitchell P. B., Kasparian N. A. et al., 2007; Austin J. C., Hippman C., Honer W. G., 2012).

Молодые люди хотят узнать о своих физических расстройствах в гораздо более молодом возрасте, чем тогда, когда обычно предлагается генетическое консультирование (Szybowska M., Hewson S., Antle B. J., Babul-Hirji R., 2007; Pichini A., Shuman C., Sappleton K. et al., 2016). Поскольку большинство исследований было сосредоточено на состоянии физического здоровья или на взрослых с психическими расстройствами, эффективность психиатрического генетического консультирования в младших возрастных группах все еще неясна. Кроме того, требования к общению могут различаться в зависимости от конкретной стадии развития в детском и подростковом возрасте или даже от испытываемых психиатрических проблем. Недавнее качественное исследование изучило мнения десяти родителей детей с генетическим заболеванием синдром делеции 22q11.2 и подчеркнуло, что возраст развития ребенка и, следовательно, способность воспринимать сложную информацию повлияли на то, когда они решили начать обсуждение причины расстройства (Cook C. B., Slomp C., Austin J., 2022). Аналогичные виды исследований необходимы для установления оптимального возрастного периода в детском и/или подростковом возрасте, в течение которого психиатрическое генетическое консультирование наиболее эффективно при ряде расстройств.

Учитывая сложную природу психических расстройств, генетические консультанты признают, что детям и подросткам требуются специальные инструменты и методики для адекватного восприятия информации об этиологии и лечении их состояния. Например, может оказаться полезной адаптация формулировок медицинской терминологии или использование метафор и наглядных пособий (Duncan R. E., Young M.-A., 2013). Традиционные стили общения, используемые со взрослыми, могут быть недоступны непосредственному пониманию подростками (Semaka A., Austin J., 2019). В настоящее время необходимо провести исследования, чтобы выяснить, является ли этот инструмент (и другие) столь же успешным у молодых людей.

Таким образом, психиатрическое генетическое консультирование обладает большим потенциалом для оказания помощи детям и подросткам, страдающим психическими расстройствами, а также их родителям/лицам, осуществляющим уход. Несмотря на то, что дети и подростки хотят лучше понять причину своих расстройств, пока было проведено мало эмпирических исследований по обсуждению генетической информации в этой отдельной группе пациентов. Поэтому исследование того, как наилучшим образом бороться со стигматизацией психических расстройств и предоставлять генетическую информацию детям и подросткам, должно стать приоритетным направлением для научно обоснованной

практики в детской и подростковой психиатрии (Mundy J., Davies H.L., Radu M. et al., 2023).

Генетическое тестирование

Полигенное наследование — это менделевская форма наследования, при которой риск возникновения признака, расстройства или болезни является результатом совместного вклада вариантов из нескольких генов. Большинство хронических заболеваний и сложных расстройств являются многофакторными и связаны с полигенной наследственностью и влиянием окружающей среды. Полногеномные ассоциативные исследования (genome-wide association studies, GWAS) оценивают связь определенных локусов с различными сложными расстройствами, такими как сердечно-сосудистые заболевания, диабет, новообразования, психические расстройства или индивидуальные особенности, такие как рост и кровяное давление (Buniello A., MacArthur J. A. L., Cerezo M. et al., 2019). Общие однонуклеотидные полиморфизмы (single-nucleotide polymorphisms, SNP) — это изменения в ДНК, которые используются для картирования в исследованиях типа GWAS.

Скоринг полигенного риска (или «оценка» полигенного риска, polygenic risk score, PRS) — метод оценки общей генетической предрасположенности индивида к фенотипу, рассчитанной как сумма всех аллелей риска, взвешенных по их размерам эффекта (долям риска каждого полиморфизма), которые были получены в результате GWAS определенного фенотипа (Choi S.W., Mak T.S., O'Reilly P.F., 2020). Алгоритмы PRS были разработаны и валидированы для многочисленных клинических состояний (Lambert S.A., Gil L., Jupp S. et al., 2021). Кроме того, разрабатываются алгоритмы, учитывающие как генетические, так и негенетические факторы (например, возраст, пол, образ жизни и семейный отягощенный анамнез), которые интегрируются в модели PRS.

Несмотря на то, что PRS быстро внедряется в здравоохранение, в настоящее время отсутствуют клинические рекомендации по использованию этой технологии. PRS оценивает вероятность и непосредственно не вычисляет абсолютный риск развития расстройства. Например, наличие специфического патогенного варианта BRCA1 у индивидуума связано с абсолютным риском развития рака молочной железы от 60 до 80%. Напротив, PRS обеспечивает относительный риск развития заболевания и должен использоваться в качестве дополнительного инструмента для определения вероятности развития конкретного расстройства. Необходимы проспективные исследования, чтобы определить, приводит ли результат PRS в сочетании с конкретной профилактической мерой к улучшению клинических исходов.

В опубликованных рекомендациях (ispg.net/genetic-testing-statement/) рабочей группы по генетическому тестированию Международного общества психиатрической генетики (International Society of Psychiatric Genetics, ISPG) указано, что одних только распространенных генетических вариантов недостаточно, чтобы

вызвать такие психические расстройства, как депрессия, БАР, зависимость от психоактивных веществ или шизофрения. Генотипы из большого числа распространенных вариантов могут быть объединены для получения общей оценки генетического риска, которая позволяет идентифицировать лиц с более высоким или более низким риском, но в настоящее время неясно, имеет ли это клиническое значение.

В рекомендациях ISPG также указано, что появляется все больше доказательств того, что редкие патогенные варианты с большим влиянием на функцию мозга играют причинную роль у значительного меньшинства людей с психическими расстройствами, но могут быть основной причиной заболевания в некоторых семьях. Выявление известных патогенных вариантов может помочь диагностировать редкие состояния, которые имеют важные медицинские и психиатрические последствия для отдельных пациентов, и может помочь в семейном консультировании. Тестирование CNV также может оказаться полезным для лиц, обращающихся за консультацией по вопросам семейного риска. Хотя рабочая группа по генетическому тестированию ISPG не пришла к единому мнению относительно широкого использования тестирования CNV при расстройствах, развивающихся у взрослых, большинство согласилось с тем, что такие тесты могут иметь ценность в случаях, которые проявляются нетипично, или в контексте умственной отсталости, РАС или определенных медицинских синдромов.

ISPG рекомендует, чтобы диагностическое или геномное генетическое тестирование включало консультацию специалиста, обладающего опытом в области психического здоровья и интерпретации генетических тестов.

Консультация медицинского генетика рекомендуется в случае выявления признанного генетического расстройства или если результаты имеют репродуктивные или другие широкие последствия для здоровья. Однако при проведении геномного тестирования необходимо четко и открыто информировать о возможности случайных (вторичных) находок. Процедуры работы с такими результатами должны быть четко изложены и заранее согласованы с пациентом или участником исследования. Следует уважать автономию компетентных лиц в отношении предпочтений по информированию о случайных результатах.

Консультируя людей по поводу генетического риска их потомства, необходимо учитывать как более распространенный, но менее патогенный риск SNP, так и менее распространенный, но более патогенный риск CNV. Однако ни один генетический вариант не ассоциируется с заболеванием каждый раз, когда оно появляется, и поэтому прогнозирование риска обязательно включает статистические вероятности (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013). Для ассоциированных SNP в исследованиях GWAS БАР или шизофрении фактический риск заболевания у лиц, имеющих аллели риска, невелик и составляет от 1,01 до 1,10%, по сравнению с популяционным риском в 1% (табл. 3). Это не является существенной разницей в риске для человека, получающего генетическое консультирование.

Однако, если есть основания полагать, что речь идет о CNV, то расчет риска изменяется (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013). У лиц, у которых впервые выявлен CNV, риск развития БАР и шизофрении составляет 4,3% и 6,1% соответственно, что значительно превышает риски SNP, хотя и остается умеренным (табл. 2). Для редких CNV, связанных с этими расстройствами, риск заболевания выше (табл. 1), варьируя до 82% риска развития для БАР, шизофрении или PAC у человека с делецией 22q11. В совокупности новые CNV не являются редкими событиями. Если результаты дополнительных исследований БАР и шизофрении повторяют заявленные результаты, можно ожидать, что генотипирование пациентов и родственников станет стандартной процедурой консультирования. Скрининг на CNV уже стал стандартной процедурой при PAC, где данные о новых и редких CNV сопоставимы с данными о БАР и шизофрении (Manning M., Hudgins L., 2010).

В проблемной статье E. S. Gershon и соавт. (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013) приведен пример с семьей, в которой есть пациент с БАР без другого известного родственника с этим расстройством. Его или ее родные братья и сестры могут быть обеспокоены своим собственным риском заболевания и риском для их потомства. Если пациент с БАР имеет мутацию CNV *de novo*, риск для братьев и сестер, у которых нет этой мутации CNV, не будет заметно отличаться от популяционного риска, поскольку 79% атрибутивного риска пациента обусловлено его CNV (как показано в таблице 2). В этом случае риск заболевания у родственников, основанный на их генотипах, сопоставим с популяционным риском (1%), а не с обычным риском у сибсов (который составляет 6% для биполярного расстройства) (Gershon E. S., Hamovit J., Guroff J. J. et al., 1982).

Фармакогенетическое тестирование

Несмотря на многообразные сложности, психиатрия продолжает освоение современной фармакогенетики. Крупные медицинские центры систематически применяют фармакогенетику в своей работе, возможности фармакогенетического тестирования расширяются, а сама идея тестирования воспринимается врачами и пациентами со все большей благосклонностью. Существенной проблемой по-прежнему остается отсутствие стандартизации генетических тестов (Caudle K. E., Keeling N. J., Klein T. E. et al., 2018). Стандартизация необходима для ускорения внедрения фармакогенетики и является фундаментальным компонентом лабораторной медицины.

Согласно рекомендациям ISPG, фармакогенетическое тестирование следует рассматривать как инструмент поддержки принятия решений, помогающий вдумчивому осуществлению надлежащего клинического лечения. Рекомендуется проводить тестирование на HLA-A и HLA-B перед применением карбамазепина и окскарбазепина, в соответствии с рекомендациями регулирующих органов и экспертных групп. Данные в поддержку широкого использования других фармакогенетических тестов в настоящее время все еще неубедительны, но когда ре-

зультаты фармакогенетического тестирования уже доступны, врачам рекомендуется учитывать эту информацию при выборе лекарств и принятии решений о дозировке. Генетическая информация для CYP2C19 и CYP2D6, вероятно, будет наиболее полезна для людей, которые испытали неадекватный ответ или неблагоприятную реакцию на предыдущий антидепрессант или антипсихотик.

На основе информации о взаимодействии генов и 91 психотропного препарата С. Bousman и соавт. составлена минимальная стандартная панель тестирования для использования в психиатрии (Bousman С., Maruf А. А., Müller D. J., 2019). В числе изученных препаратов 23 антидепрессанта, 23 антипсихотика, 17 анксиолитиков/снотворных, 14 противосудорожных средств, 7 лекарств от синдрома дефицита внимания и гиперактивности, 7 лекарств, используемых при лечении зависимости.

Данные о взаимодействии генов и лекарств были взяты из семи доступных фармакогенетических баз, в числе которых PharmGKB, инструкции по применению FDA, клинические рекомендации Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) и др. Было выявлено в общей сложности 448 уникальных взаимодействий между генами и лекарствами, имеющих отношение к психиатрии (Bousman С., Maruf А. А., Müller D. J., 2019). Большинство (59%) из этих взаимодействий включали два фермента цитохрома Р450 (CYP2D6 и CYP2C19) и антидепрессивные препараты, в частности селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) и трициклические антидепрессанты (ТЦА). Также был отмечен ряд подтвержденных взаимодействий между двумя генами антигена лейкоцитов человека (HLA-A и HLA-B) и противосудорожными средствами (карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин). Доказанные взаимодействия генов CYP2C9 и POLG ограничены фенитоином и вальпроевой кислотой соответственно.

Предлагаемая панель, с помощью которой врачи могут получить нужные фармакогенетические данные, включает 16 вариантов аллелей в пяти генах: CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, а также HLA-A и HLA-B.

1. CYP2C9 имеет более 60 известных вариантов аллелей и участвует в метаболизме ряда часто используемых лекарств (например, целекоксиба, варфарина). CYP2C9 активно участвует в метаболизме только одного из исследованных 91 психотропных препаратов — фенитоина. Рекомендуется снижение дозы фенитоина на 25% для пациентов, несущих один аллель с пониженной функцией (*2, *3), и снижение дозы на 50% для лиц, несущих два из этих аллелей. Минимальная панель CYP2C9 включает тестирование на оба варианта аллелей. Результаты должны интерпретироваться с учетом данных о частоте этих аллелей в определенных этнических группах.

2. CYP2C19 очень важен для метаболизма СИОЗС, а именно циталопрама, эсциталопрама и сертралина, а также нескольких ТЦА (например, амитриптилина, кломипрамина, доксемина, имипрамина и тримипрамина). Индивидуумам, несущим два нефункциональных аллеля (т. е. *2, *3, *4, *4В, *5, *6, *7, *8, *22, *24, *35), потребуется снижение рекомендуемой начальной дозы этих антидепрессантов на 50%. Люди с одним нормальным и одним повышено функциональным

аллелем (т.е. *1/*17) или двумя аллелями с повышенной функцией (т.е. *17/*17), вероятно, будут неадекватно отвечать на лечение, им может принести пользу альтернативный антидепрессант, который не метаболизируется CYP2C19. Минимальная панель включает в себя два нефункциональных (*2, *3) и один повышенно функциональный аллель (*17) CYP2C19.

3. CYP2D6 участвует в метаболизме 20–30% лекарств, включая все ТЦА, большинство СИОЗС и около половины всех нейролептиков. CYP2D6, возможно, является одним из наиболее сложных генов, связанных с метаболизмом лекарств. Эта сложность обуславливает высокий уровень гетерогенности вариантов аллелей, включенных в коммерческие тесты CYP2D6. Минимальный набор аллелей CYP2D6 включает четыре аллеля без функции (*3, *4, *5, *6), три аллеля с пониженной функцией (*10, *17, *41) и два аллеля с повышенной функцией (*1xN, *2xN).

4. Два аллеля HLA-A*31:01 и HLA-B*15:02 сильно связаны с кожными реакциями после применения ароматических противосудорожных средств (например, карбамазепина, окскарбазепина, фенитоина). Степень тяжести этих реакций побудила Управление по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов США и Министерство здравоохранения Канады рекомендовать тестирование HLA-B*15:02 перед назначением этих лекарств, особенно лицам китайского и юго-восточного азиатского происхождения, которые чаще являются носителями этого аллеля. Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики рекомендует тестировать HLA-A*31:01 и HLA-B*15:02 при назначении карбамазепина, окскарбазепина и фенитоина. Для всех трех лекарств CPIC рекомендует использовать альтернативный препарат, если тест подтверждает присутствие аллеля HLA-A*31:01 (карбамазепин) или HLA-B*15:02 (карбамазепин, окскарбазепин и фенитоин). Минимальная панель включает в себя HLA-A*31:01 и HLA-B*15:02.

Предлагаемую панель следует рассматривать как минимальный стандарт, на основе которого врачи, планирующие использовать эти тесты в своей практике, могут сделать выбор из множества фармакогенетических тестов. Панели, охватывающие более широкий набор генов и аллелей, предпочтительны, поскольку их применение позволяет максимально использовать генетическую информацию и снизить потребность в повторных тестированиях генов/аллелей, имеющих отношение к психиатрическому лечению. Кроме того, предлагаемая группа тестов составлена без учета взаимодействия между генами и требует регулярного обновления (Консорциум по внедрению клинической фармакогенетики публикует обновленные рекомендации для большинства пар ген-лекарство примерно каждые 3 года) по мере роста базы данных (Bousman C., Maruf A. A., Müller D. J., 2019).

Не существует единого мнения о том, кому и на каком этапе оказания медицинской помощи следует проводить фармакогенетическое тестирование, хотя, вероятно, оно будет наиболее актуальным для пациентов, которые не смогли получить пользу по крайней мере от одного лекарства и/или страдают от сильных побочных эффектов. Таким образом, фармакогенетическое тестирование следует

рассматривать как вспомогательный инструмент для более точного выбора лекарства и дозы. Результаты тестирования следует рассматривать вместе с другими данными: пол пациента, возраст, сопутствующие заболевания, питание, курение, другие принимаемые лекарства и т. д.

Этические проблемы семейного и генетического консультирования

Получение и интерпретация генетических данных сопряжены с психологическими проблемами. Пациенты могут счесть знание о генетическом заболевании в их семье либо освобождающим, либо обременительным. Это может повлиять на самооощение, так как чувства вины, стыда, страха и стигмы часто связаны с объяснениями людям причин их болезни (Inglis A., Morris E., Austin J., 2017). До сих пор существует множество заблуждений относительно генетических факторов медицинских заболеваний. Пациенты могут быть обеспокоены тем, что «Если это генетическое заболевание, то оно будет у моих детей» или «Если это генетическое заболевание, то оно не поддается лечению». Может возникнуть обоснованное беспокойство по поводу дискриминации на основе генетической информации. С учетом новых данных о потенциальных факторах риска, которые могут быть выявлены путем тестирования, необходимо предвидеть, как может повлиять консультирование.

Несколько с более долгосрочной точки зрения можно ожидать, что стоимость секвенирования всего генома будет продолжать быстро уменьшаться, что приведет к открытию многих более редких вариантов, тесно связанных с психическими расстройствами, и сделает решение новых этических проблем важным для большего числа людей. Именно поэтому в ходе семейного и генетического консультирования могут возникнуть новые этические проблемы, которые потенциально могут касаться следующих тем:

- аборт и предимплантационный отбор эмбрионов на основе вероятности психического расстройства;
- вопросы права членов семьи на генетическую информацию о других родственниках, а также стигма и конфликты в семьях по поводу «виновников» развития психических расстройств;
- стигма, вызванная генетической информацией о носительстве вариантов, ассоциированных с высоким риском развития психических расстройств;
- популяционный генетический скрининг и притеснение людей из группы риска на основе генотипа;
- роль генетических тестов в поиске партнера для брака.

Сегодня нет ничего необычного в том, что искушенная в медицине пара, планирующая или ожидающая ребенка, рассматривает возможность проведения GWAS у себя и на геноме плода или эмбриона (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013). Если бы в популяции проводился обычный пренатальный скрининг генома, то лица, обращающиеся за консультацией по поводу результатов, захотели бы

знать, что это означает для их ребенка. Прерывание беременности при расстройстве, которое было бы очевидным и опасным для ребенка при рождении, является спорным вопросом, но в отношении заболеваний с более поздним манифестом и болезней с переменной пенетрантностью он практически не рассматривался в ходе общественных дебатов. Трудно представить себе утилитарный расчет рисков и выгод, который можно было бы разработать для обоснования этой дискуссии или для информирования семьи, столкнувшейся с этим вопросом (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013). Еще труднее прогнозировать потери для человеческих наук и культуры, которые могли бы возникнуть, если бы высокая вероятность психических расстройств обычно принималась в качестве основания для прерывания беременности.

Тем не менее, если аборт является личным решением, а не навязанным обществом или политикой, найдутся люди, для которых ужас перед определенными заболеваниями или чертами характера, или хронической инвалидностью, оправдывает аборт или решение не имплантировать определенные эмбрионы. В статье E. S. Gershon и соавт. приводился еще один пример из реальной клинической практики (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013). К одному из авторов обратилась женщина, которой 50 годами ранее один из основателей психиатрической генетики, Франц Каллман, сообщил, что эмпирический риск развития шизофрении у детей здорового брата/сестры пациента с шизофренией составлял 3%. Однако впоследствии у нее родились трое детей, у всех из которых развилась шизофрения. Ее комментарий состоял в том, что если бы она знала тогда то, что знает сейчас, у нее никогда не было бы детей.

Давайте представим, что тот же вопрос возникает и сегодня. Если женщина обратилась за консультацией по поводу риска развития шизофрении до того, как у нее появились дети, GWAS может предложить ей, ее супругу, ее родственнику, страдающему шизофренией, и их родителям скрининг всего генома. Если бы GWAS не раскрывал информацию, эмпирические оценки риска были бы такими же, какими они были 50 лет назад, но женщину предупредили бы, что теперь мы знаем, что также существуют генетические предрасположенности высокого риска и что не все из них могут быть выявлены на данный момент. Давайте далее представим, что результаты GWAS показали, что у родного брата редкий CNV с высокой пенетрантностью и риском развития шизофрении и других расстройств, и что женщина является носителем того же CNV. Ее будущие дети, у которых был бы CNV, также подвергались бы высокому риску. Риски и варианты выбора, которые у них теперь есть, можно было бы разъяснить ей и ее предполагаемому родственнику. Репродуктивный выбор, который пара сделает в ответ, будет зависеть от их личных этических ориентаций и их реакции на семейную историю и результаты тестов. Основой для их решений послужил бы целый ряд доступных сегодня репродуктивных технологий, которые были недоступны в прошлом. Например, предимплантационный скрининг эмбрионов мог бы избежать риска заражения CNV. С другой стороны, если бы результаты теста показали, что у ее больного брата был редкий CNV, а у нее его не было, то сама женщина не стол-

кнулась бы с повышенным риском шизофрении у своих детей (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013).

Еще одной проблемой психиатрического генетического консультирования является конфиденциальность данных. Утверждалось, что члены семьи, которые могут подвергаться риску заболевания или сталкиваются с бременем ухода за родственником, имеющим риск, имеют право на результаты генетического теста другого члена, и это является основанием для нарушения конфиденциальности (Doukas D. J., Berg J. W., 2001). Суть проблемы заключается в том, что внутри семей могут возникать конфликты из-за результатов генетических тестов родственников, что может привести к негативному влиянию на самооценку и изменению статуса, имиджа и предполагаемого бремени в семье (Doukas D. J., Berg J. W., 2001). Конфиденциальность факта проведения теста не является решением этического вопроса о том, имеют ли право родственники вмешиваться в тестирование или право знать результаты теста. Таким образом, возникает несколько этических вопросов: имеют ли право родственники знать о рисках, которые они могут иметь, и обязан ли врач предупредить членов семьи об их рисках?

Что касается известных заболеваний, этих внутрисемейных противоречий можно было бы в значительной степени избежать, если бы проводился массовый скрининг населения, а не скрининг семей пострадавших лиц. Однако для «частных мутаций», которые существуют только в одной семье, скрининг населения может никогда не стать применимым (Fulda K. G., Lykens K., 2006). Более того, внутрисемейные конфликты не требуют рациональной основы. Может произойти обвинение родственника или члена семьи в болезни или в раскрытии информации о болезни. В случае CNV и других редких событий с высоким атрибутивным риском у подверженных лиц, как, например, в условиях с доминирующим наследованием, существует также вероятность конфликта, основанного на правильном статистическом понимании фактических или потенциальных результатов генетического теста, когда имеются сильные эмоциональные последствия (Grosse S. D., Rogowski W. H., Ross L. F. et al., 2010).

Хотя может показаться абсурдным учитывать генотипы предполагаемого супруга при принятии решения о браке, семейная история как суррогат генетических тестов является важным фактором выбора брака в современных культурах с договорными браками. Многие общины по всему миру практикуют бракосочетания, в том числе такие страны, как Индия и Пакистан, а также ультраортодоксальные евреи. Стоит отметить, что в этих сообществах имеет место сильная стигма психических расстройств в семье (Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N., 2013).

Таким образом, необходим новый общественный консенсус в отношении изучения семьи в исследовательских и диагностических целях. Одна из возможностей заключается в применении описанного выше принципа приоритета конфиденциальности результатов внутри семьи из-за интересов лиц, которые могут подвергаться риску. Это переопределение может быть применено для того, чтобы позволить клиническим генетикам, изучающим заболевание в семье, иметь доступ к идентифицирующей информации о родственниках, предоставленной

сотрудничающим членом семьи, и связываться с этими родственниками. В качестве альтернативы могут быть созданы лицензированные организации, которые уполномочены проводить семейный скрининг на все медицинские заболевания и которые не сообщают каждому контактировавшему с ними лицу, какое заболевание они изучают и какой родственник болен, тем самым в значительной степени сохраняя конфиденциальность.

Ключевые рекомендации

Семейное и генетическое консультирование пациентов с психическими расстройствами и их семей ввиду высокой актуальности могут проводить не только медицинские генетики, но и врачи-психиатры с опытом в данной теме и знанием основных рекомендаций Европейской психиатрической ассоциации (Carpiniello B., Wasserman D., 2020) и ISPG (ispg.net/genetic-testing-statement/).

Основными целями семейного и генетического консультирования в психиатрии являются: устранение неправильного представления о причинах болезни, устранение генетического и/или экологического детерминизма, уменьшение стыда и/или вины, изменение подхода к лечению и обеспечение возможности принятия более обоснованных планов относительно важных жизненных решений, таких как рождение детей. На данном этапе развития формальный генетический тест не требуется для проведения такого консультирования и достижения его целей.

При проведении семейного консультирования некорректно экстраполировать количественные данные риска развития психических расстройств, полученные в эпидемиологических, семейных и близнецовых исследованиях, на персональный риск развития психических расстройств у кровных родственников пациента. Рекомендуется указать на то, чтоотягощенный семейный анамнез по психическим расстройствам не является отражением только генетического влияния и расценивается лишь как один из факторов риска, который на текущий момент проблематично оценить персонально для каждого человека. Необходимо ориентироваться только на обновленную информацию из области психиатрической генетики с указанием на то, что современные генетические знания все еще неполны.

Рекомендуется проводить семейное консультирование с детьми и подростками с установленными диагнозами психических расстройств в сопровождении их семей для предотвращения неправильных представлений о причинах психического расстройства и борьбы со стигматизирующими убеждениями, связанными с личной или семейной историей проблем с психическим здоровьем. Детям и подросткам могут потребоваться специальные инструменты и методики для адекватного восприятия информации об этиологии и лечении их состояния (например, использование метафор и наглядных пособий).

Оценка общей генетической предрасположенности к психическим расстройствам (например, методом PRS) в настоящее время не имеет клинического значения, несмотря на то, что современные технологии позволяют идентифицировать лиц с более высоким или более низким риском.

Редкие патогенные варианты с большим влиянием на функцию мозга (например, CNV) играют причинную роль у значительного меньшинства людей с психическими расстройствами, но могут быть основной причиной заболевания в некоторых семьях. Несмотря на то, что единого мнения до сих пор нет, большинство специалистов соглашаются с тем, что такие генетические методы, как секвенирование экзона или всего генома, могут иметь ценность в случаях, которые проявляются нетипично, или в контексте умственной отсталости и РАС.

Рекомендуется четко и открыто информировать о возможности случайных (вторичных) находок при проведении геномного тестирования. Процедуры работы с результатами генетических тестов должны быть четко изложены и заранее согласованы с пациентом или участником исследования. Следует уважать автономию лиц в отношении предпочтений по информированию о случайных результатах.

Консультация медицинского генетика рекомендуется в случае выявления признанного генетического расстройства или если результаты имеют репродуктивные или другие широкие последствия для здоровья.

Рекомендуется заранее обговорить с пациентом возможность обмена генетической информацией с членами семьи и получить явное согласие на раскрытие данной информации. Следует помнить, что раскрытие результатов может вызвать негативные эффекты у пациентов и других членов семьи. Необходимо быть готовыми предложить психотерапевтическую поддержку в рамках процесса консультирования.

Генетическое консультирование по вопросам планирования семьи и абортс должно включать всю информацию, необходимую для оказания помощи пациентам в принятии решения. При наличии результатов генетических тестов необходимо учитывать как более распространенный, но менее патогенный риск SNP, так и менее распространенный, но более патогенный риск CNV. Однако ни один генетический вариант не ассоциируется с заболеванием каждый раз, когда оно появляется, и поэтому прогнозирование риска обязательно включает статистические вероятности.

Данные в поддержку широкого использования других фармакогенетических тестов в настоящее время все еще не убедительны, но когда результаты фармакогенетического тестирования уже доступны, врачам рекомендуется учитывать эту информацию при выборе лекарств и принятии решений о дозировке. Генетическая информация для 16 вариантов аллелей в пяти генах (CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, а также HLA-A и HLA-B), вероятно, будет наиболее полезна для людей, которые испытали неадекватный ответ или неблагоприятную реакцию на предыдущий антидепрессант или антипсихотик. Отдельно рекомендуется проводить тестирование на HLA-A и HLA-B перед применением карбамазепина и окскарбазепина.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, по мере развития новых методов оценки риска психических расстройств, в большей степени из-за растущей доступности методов секвениро-

вания генома нового поколения, обсуждаемые здесь принципы останутся в силе, но запросы на консультирование могут стать гораздо более распространенными, а этические вопросы могут стать более важными для публичных дебатов. Официальное знакомство с семейным и генетическим тестированием в психиатрии и работой с пациентами и семьями, имеющими дело с психическими расстройствами, стало бы отличным опытом обучения для ординаторов психиатрических клиник и практикующих врачей.

Литература

1. Касьянов Е. Д., Кибитов А. О., Мазо Г. Э. Расстройства настроения в семейном анамнезе как фактор риска рекуррентного депрессивного или биполярного аффективного расстройства: результаты кросс-секционного исследования // Психиатрия. 2023; 21 (4): 49–56. doi: 10.30629/2618-6667-2023-21-4-49-56.
2. Касьянов Е. Д., Меркулова Т. В., Кибитов А. О., Мазо Г. Э. Генетика расстройств биполярного спектра: фокус на семейные исследования с использованием полноэкзомного секвенирования. Генетика. 2020; 56 (7): 762–782. doi: 10.31857/S001667582007005X.
3. Касьянов Е. Д., Ракитыко А. С., Рукавишников Г. В., Голиббет В. Е., Шмуклер А. Б., Ильинский В. В., Незнанов Н. Г., Кибитов А. О., Мазо Г. Э. Современные исследования по полногеномному поиску ассоциации при депрессии: критическая роль фенотипирования // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2022; 122 (1): 50–61. doi: 10.17116/jnevro202212201150.
4. Austin J. C. Evidence-based genetic counseling for psychiatric disorders: a road map // Cold Spring Harb Perspect Med. 2020; 10: a036608. doi: 10.1101/cshperspect.a036608.
5. Austin J. C., Hippman C., Honer W. G. Descriptive and numeric estimation of risk for psychotic disorders among affected individuals and relatives: implications for clinical practice // Psychiatry Res. 2012; 196: 52–56.
6. Bousman C., Maruf A. A., Müller D. J. Towards the integration of pharmacogenetics in psychiatry: a minimum, evidence-based genetic testing panel // Curr. Opin. Psychiatry. 2019 Jan; 32 (1): 7–15.
7. Buniello A., MacArthur J. A. L., Cerezo M., Harris L. W., Hayhurst J., Malangone C. et al. The NHGRI-EBI GWAS Catalog of published genome-wide association studies, targeted arrays and summary statistics 2019 // Nucleic Acids Res. 2019 Jan 8; 47 (D1): D1005-D1012. doi: 10.1093/nar/gky1120.
8. Cardno A. G., Owen M. J. Genetic relationships between schizophrenia, bipolar disorder, and schizoaffective disorder // Schizophrenia Bulletin. 2014; 40 (3): 504–515. doi: 10.1093/schbul/sbu016.
9. Carpiniello B., Wasserman D.; EPA Council of National Psychiatric Associations Working Group on Communication with Patients and Families*. European Psychiatric Association policy paper on ethical aspects in communication with patients and their families // Eur. Psychiatry. 2020 Apr 1; 63 (1): e36. doi: 10.1192/j.eurpsy.2020.33.
10. Caudle K. E., Keeling N. J., Klein T. E. et al. Standardization can accelerate the adoption of pharmacogenomics: current status and the path forward // Pharmacogenomics. 2018; 19: 847–860.
11. Choi S. W., Mak T. S., O'Reilly P. F. Tutorial: a guide to performing polygenic risk score analyses // Nat. Protoc. 2020 Sep; 15 (9): 2759–2772. doi: 10.1038/s41596-020-0353-1.
12. Cook C. B., Slomp C., Austin J. Parents' perspectives, experiences, and need for support when communicating with their children about the psychiatric manifestations of 22q11.2 deletion syndrome (22q11DS) // J. Community Genet. 2022; 13: 91–101.
13. Doukas D. J., Berg J. W. The family covenant and genetic testing // Am. J. Bioeth. 2001; 1: 3–10.

14. *Duncan R. E., Young M.-A.* Tricky teens: are they really tricky or do genetic health professionals simply require more training in adolescent health? // *Per. Med.* 2013; 10: 589–600.
15. *Fulda K. G., Lykens K.* Ethical issues in predictive genetic testing: a public health perspective // *J. Med. Ethics.* 2006; 32: 143–147.
16. *Gershon E. S., Alliey-Rodriguez N.* New ethical issues for genetic counseling in common mental disorders // *Am. J. Psychiatry.* 2013 Sep; 170 (9): 968–976. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12121558.
17. *Gershon E. S., Hamovit J., Guroff J. J., Dibble E., Leckman J. F., Sceery W., Targum S. D., Nurnberger J. I., Goldin L. R., Bunney W. E.* A family study of schizoaffective, bipolar I, bipolar II, unipolar, and normal control probands // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1982; 39: 1157–1167.
18. *Grosse S. D., Rogowski W. H., Ross L. F., Cornel M. C., Dondorp W. J., Khoury M. J.* Population screening for genetic disorders in the 21st century: evidence, economics, and ethics // *Public Health Genomics.* 2010; 13: 106–115.
19. *Hinshaw S. P., Stier A.* Stigma as related to mental disorders // *Annu Rev. Clin. Psychol.* 2008; 4: 367–393.
20. *Inglis A., Morris E., Austin J.* Prenatal genetic counselling for psychiatric disorders // *Prenat. Diagn.* 2017; 37 (1): 6–13.
21. *Karayiorgou M., Morris M. A., Morrow B., Shprintzen R. J., Goldberg R., Borrow J., Gos A., Nestadt G., Wolyniec P. S., Lasseter V. K. et al.* Schizophrenia susceptibility associated with interstitial deletions of chromosome 22q11 // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995; 92: 7612–7616.
22. *Kessler R. C., Berglund P., Demler O., Jin R., Merikangas K. R., Walters E. E.* Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM–IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication // *Arch. Gen. Psychiatry.* 2005; 62: 593–602.
23. *Manning M., Hudgins L.* Professional Practice and Guidelines Committee: Array-based technology and recommendations for utilization in medical genetics practice for detection of chromosomal abnormalities // *Genet. Med.* 2010; 12: 742–745.
24. *Martorell L., Sanfeliu A., Blázquez A. et al.* Genetics and genetic counseling in psychiatry: Results from an opinion survey of professionals and users // *Mol. Genet. Genomic. Med.* 2019; 7 (8): e830. doi:10.1002/mgg3.830.
25. *Meiser B., Mitchell P. B., Kasparian N. A., Strong K., Simpson J. M., Mireskandari S. et al.* Attitudes towards childbearing, causal attributions for bipolar disorder and psychological distress: a study of families with multiple cases of bipolar disorder // *Psychol. Med.* 2007; 37: 1601–1611.
26. *Moldovan R., McGhee K. A., Coviello D., Hamang A., Inglis A., Ingvoldstad Malmgren C. et al.* Psychiatric genetic counseling: A mapping exercise // *Am. J. Med. Genet. B. Neuropsychiatr. Genet.* 2019; 180: 523–532.
27. *Moldovan R., Pintea S., Austin J.* The efficacy of genetic counseling for psychiatric disorders: a meta-analysis // *J. Genet. Couns.* 2017; 26: 1341–1347.
28. *Mundy J., Davies H. L., Radu M., Austin J., Vassos E., Eley T. C., Breen G., Moldovan R.* Research priorities in psychiatric genetic counselling: how to talk to children and adolescents about genetics and psychiatric disorders // *Eur. J. Hum. Genet.* 2023 Mar; 31 (3): 262–264. doi: 10.1038/s41431-022-01253-0.
29. *Lambert S. A., Gil L., Jupp S., Ritchie S. C., Xu Y., Buniello A., McMahon A., Abraham G., Chapman M., Parkinson H., Danesh J., MacArthur J. A. L., Inouye M.* The Polygenic Score Catalog as an open database for reproducibility and systematic evaluation // *Nat. Genet.* 2021 Apr; 53 (4): 420–425. doi: 10.1038/s41588-021-00783-5.
30. *Pichini A., Shuman C., Sappleton K., Kaufman M., Chitayat D., Babul-Hirji R.* Experience with genetic counseling: the adolescent perspective // *J. Genet. Couns.* 2016; 25: 583–595.
31. *Radu M., Ciucă A., Crișan C.-A., Pintea S., Predescu E., Șipos R. et al.* The impact of psychiatric disorders on caregivers: An integrative predictive model of burden, stigma, and well-being // *Perspect. Psychiatr. Care.* 2022; 58 (4): 2372–2382. doi: 10.1111/ppc.13071.

32. *Rasic D., Hajek T., Alda M., Uher R.* Risk of mental illness in offspring of parents with schizophrenia, bipolar disorder, and major depressive disorder: a meta-analysis of family high-risk studies // *Schizophr. Bull.* 2014 Jan; 40 (1): 28–38. doi: 10.1093/schbul/sbt114.
33. *Resta R., Biesecker B. B., Bennett R. L., Blum S., Hahn S. E., Strecker M. N. et al.* A new definition of genetic counseling: National Society of Genetic Counselors' task force report // *J. Genet. Couns.* 2006; 15: 77–83.
34. *Sabatello M., Chen Y., Herrera C. F., Brockhoff E., Austin J., Appelbaum P. S.* Teenagers and precision psychiatry: a window of opportunity // *Public Health Genomics.* 2021; 24: 14–25.
35. *Schmitt A., Malchow B., Hasan A., Fallkai P.* The impact of environmental factors in severe psychiatric disorders // *Frontiers in Neuroscience.* 2014; 8: 19. doi: 10.3389/fnins.2014.00019.
36. *Semaka A., Austin J.* Patient perspectives on the process and outcomes of psychiatric genetic counseling: An «Empowering Encounter» // *J. Genet. Couns.* 2019; 28: 856–68.
37. *Smoller J. W., Andreassen O. A., Edenberg H. J., Faraone S. V., Glatt S. J., Kendler K. S.* Psychiatric genetics and the structure of psychopathology // *Molecular Psychiatry.* 2019; 24: 409–420.
38. *Smoller J. W., Finn C. T.* Family, twin, and adoption studies of bipolar disorder // *Am. J. Med. Genet. C Semin. Med. Genet.* 2003 Nov 15; 123C (1): 48–58. doi: 10.1002/ajmg.c.20013.
39. *Szybowska M., Hewson S., Antle B. J., Babul-Hirji R.* Assessing the informational needs of adolescents with a genetic condition: what do they want to know? // *J. Genet. Couns.* 2007; 16: 201–210.
40. *Tenesa A., Haley C. S.* The heritability of human disease: estimation, uses and abuses // *Nature Rev. Genet.* 2013; 14 (2): 139–149.
41. *Torrey E. F., Yolken R. H.* Schizophrenia as a pseudogenetic disease: A call for more gene-environmental studies // *Psychiatry Res.* 2019 Aug; 278: 146–150. doi: 10.1016/j.psychres.2019.06.006.
42. World Health Organisation. Adolescent mental health. World Health Organisation 2021. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health> — accessed April 14, 2022.

Список сокращений

БАР — биполярное аффективное расстройство

ДЗ — dizygotный

МЗ — monozygotный

РАС — расстройства аутистического спектра

СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности

СИОЗС — селективные ингибиторы обратного захвата серотонина

ТЦА — трициклические антидепрессанты

CNV — Copy number variation

DPWG — Dutch Pharmacogenetics Working Group

ISPG (International Society of Psychiatric Genetics) — Международное общество психиатрической генетики

GWAS (genome-wide association studies, GWAS) — полногеномные ассоциативные исследования

PRS (polygenic risk score, PRS) — скоринг полигенного риска или «оценка» полигенного риска

PGC (Psychiatric Genomics Consortium) — Консорциум психиатрической геномики

SNP (single-nucleotide polymorphisms, SNP) — общие однонуклеотидные полиморфизмы

Междисциплинарный подход к диагностике и терапии транзиторных расстройств сознания: методические рекомендации

Н. В. Семенова, Н. Н. Петрова, В. А. Михайлов

ВВЕДЕНИЕ

В повседневной деятельности врачам разных специальностей приходится сталкиваться с больными, страдающими различными пароксизмальными состояниями, обусловленными первичным или вторичным вовлечением в патологический процесс головного мозга. Количество этих больных может превышать 1% популяции. Пароксизмальные состояния являются универсальной реакцией головного мозга на воздействие самых различных неблагоприятных факторов, как экзогенного, так и эндогенного характера. В биологическом плане это явление рассматривается как форма защитной реакции, направленной на сохранение функционирования нервных клеток головного мозга от чрезмерных патологических воздействий. Однако в медицинском и социальном аспектах эти реакции могут иметь неблагоприятные последствия.

Значительная часть больных с пароксизмальными состояниями лечится под наблюдением неврологов и психиатров, при этом у 20–30% лиц с пароксизмальными состояниями приступы по своей природе не являются эпилептическими, а нередко проводимое им противоэпилептическое медикаментозное лечение не показано, является не эффективным, а порой и вредным.

Проблема неэпилептических пароксизмальных состояний не нова. Дифференциальная диагностика их остается сложной и недостаточно знакомой широкому кругу семейных врачей и даже неврологов, психиатров, нейрохирургов, психологов, а также студентам медицинских вузов.

Пароксизмальные (транзиторные) расстройства сознания являются актуальной проблемой современной клинической медицины. Их медико-социальная значимость определяется нарастающей распространенностью, особенно у лиц молодого и среднего возраста, сложностью диагностики, что обусловлено сочетанием тяжести субъективных переживаний с бедностью клинических проявлений. Преходящая потеря сознания часто встречается в первичной медицинской сети. Практически каждый третий взрослый хотя бы один раз в жизни перенес синкопальное состояние. Количество таких пациентов составляет 3% всех обращений за неотложной помощью [15], что обуславливает необходимость своевременной правильной диагностики с целью выбора корректной патогенетической терапии.

Остается неразрешенной проблема терминологической неточности в определении транзиторных нарушений сознания. Например, «обморок» приблизительно соответствует термину «синкопе», широко используется, притом что применим прежде всего в отношении вазовагальных синкопе.

Определение понятия

Транзиторная потеря сознания (ТПС) — спонтанное нарушение сознания с полным восстановлением, не связанное с черепно-мозговой травмой [14], с распространенностью в течение жизни 50% [13].

ТПС определяется как состояние истинной или кажущейся потери сознания, сопровождающейся нарушением восприятия и характеризующейся амнезией периода бессознательного состояния, нарушением контроля двигательных функций, отсутствием реакций и краткостью. Выделяют две основные группы ТПС — «ТПС вследствие черепно-мозговой травмы» (травматическая ТПС) и «нетравматическая ТПС» (рис. 1) [7].

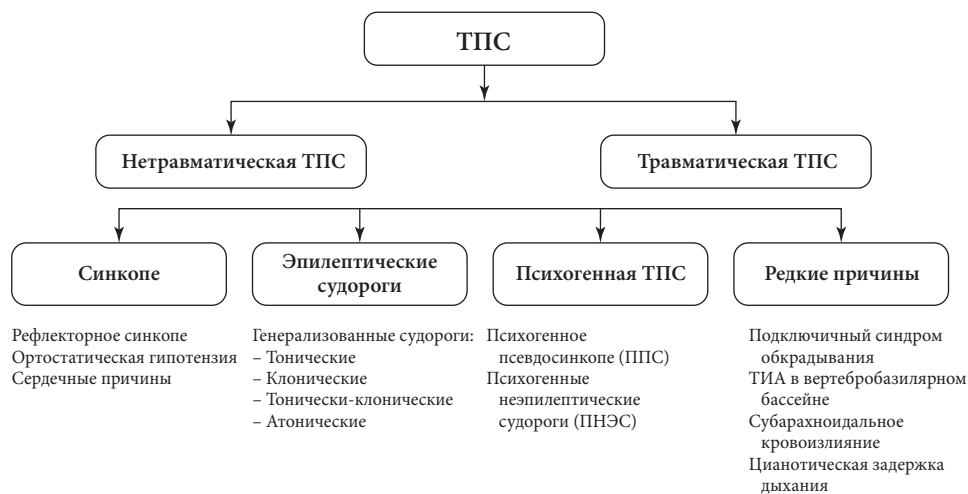


Рис. 1. Классификация транзиторной потери сознания [7].

Примечание: ТИА — транзиторная ишемическая атака, ТПС — транзиторная потеря сознания

Классификация нетравматической транзиторной потери сознания включает 4 группы: синкопе, эпилептические судороги, психогенная транзиторная потеря сознания и смешанная группа редких причин. Они представлены в порядке уменьшения распространенности. Встречаются комбинированные формы, например нетравматическая транзиторная потеря сознания приводит к падению с сотрясением мозга, в этом случае транзиторная потеря сознания является смешанной — и травматической, и нетравматической.

Несмотря на многообразие феноменологических проявлений пароксизмов, характеризующихся нарушением сознания, в настоящее время нередко выделяют две основные группы пароксизмальных расстройств сознания — эпилептические и неэпилептические. Более 90% проявлений обусловлены эпилептическими припадками, обмороками или психогенными неэпилептическими припадками [16]. В структуре неэпилептических пароксизмальных расстройств сознания ведущее

место занимают синкопальные состояния. Синкопальный пароксизм является поэтапным процессом, в котором можно выделить различные степени выраженности синкопального состояния:

1. Пресинкопальное:

I степень — слабость, тошнота, мушки перед глазами;

II степень — более выраженные описанные выше симптомы с элементами нарушения постурального тонуса.

2. Синкопальное:

I степень — кратковременное выключение сознания на несколько секунд без выраженного постприпадочного синдрома;

II степень — более длительная потеря сознания и выраженные постприпадочные проявления.

Психогенные ТПС включают две формы: психогенные неэпилептические припадки (ПНЭП) и психогенное псевдосинкопе (ППС). Психогенные неэпилептические припадки известны под многими названиями, например неэпилептические приступообразные расстройства, функциональные припадки, диссоциативные припадки, псевдоприпадки и истерические припадки, однако в современной литературе наибольшее распространение получил термин «психогенный неэпилептический припадок» (ПНЭП). Этот термин наиболее удобен, так как позволяет разграничить эти приступы от других неэпилептических пароксизмов. Использование таких терминов как «истерический припадок» или «псевдоприпадок» не рекомендуют по этико-деонтологическим соображениям.

Психогенные неэпилептические припадки часто встречаются в клинике у неврологов, на них приходится примерно 12% обращений в клиники общей практики или неврологические клиники по поводу «потери сознания» или возможной эпилепсии.

Среди лиц, страдающих эпилепсией, ПНЭП наблюдаются, по результатам разных исследований, от 10 до 30% случаев. Заболеваемость ПНЭП оценивается в диапазоне от 1,4 до 4,9 случая на 100 тыс. человек в год, а распространенность — от 2 до 33 случаев на 100 тыс. населения [6]. До 30% пациентов, госпитализированных в отделения эпилепсии, при выписке получают диагноз психогенных неэпилептических припадков. Подобная ситуация еще более затрудняет диагностику заболевания даже опытными врачами-эпилептологами и неврологами.

Патофизиология ТПС

ТПС дифференцируются на основе патофизиологических механизмов развития [7]. В соответствии с этим, синкопе представляет собой ТПС вследствие гипоперфузии головного мозга, при этом временная потеря сознания характеризуется быстрым развитием, короткой продолжительностью и самопроизвольным прекращением — спонтанным полным восстановлением. Временная глобальная гипоперфузия головного мозга вызывает нарушение сознания в случае прекращения мозгового кровотока на 6–8 с или с 20%-м падением доставки кислорода

к мозгу. Диагностическим критерием эпилептического судорожного припадка служит аномальная активность головного мозга, а психогенной ТПС — психологическая конверсия. При психогенной ТПС отсутствует поражение головного мозга, однако приступы соответствуют критериям ТПС.

ППС и ПНЭП отличаются от форм ТПС, которые они напоминают, по патогенезу: при ППС регистрируются нормальные или скорее повышенные, чем пониженные артериальное давление (АД) и частота сердечных сокращений (ЧСС), нет отклонений на ЭЭГ, в отличие от типичных для синкопе замедления или уплощения; в отличие от эпилептических припадков при психогенных неэпилептических припадках на ЭЭГ, снятой во время приступа, отсутствует эпилептиформная активность.

Диагностика

Синкопе может быть следствием поражения сердечно-сосудистой системы, органического или функционального поражения центральной нервной системы или эндокринной системы. Наиболее распространенными причинами синкопальных состояний являются нейрогенные (58%) и кардиогенные (28%) факторы. Кардиогенные синкопальные состояния (28%) вызваны органическими заболеваниями сердца (аортальный стеноз, гипертрофическая кардиомиопатия, инфаркт миокарда, миксома и др.). Синкопе может быть вызван снижением сердечного выброса вследствие аритмий сердца, препятствия оттока, ортостатической гипотензии, гиповолемии или снижения венозного возврата. Метаболическая дисфункция, вызванная гипоксией, анемией, гипогликемией или лекарственными препаратами, обычно может привести к пресинкопе (то есть ощущению неизбежного обморока) или, реже, к потере сознания.

Диагностика характера синкопальных состояний и выявление, например, причин кардиогенного обморока имеют большое прогностическое значение. В целом, синкопальные расстройства сознания имеют благоприятный прогноз, за исключением кардиогенных, при которых уровень смертности составляет более 30% в течение года. Смертность в течение года у пациентов с тяжелой патологией сердца при наличии синкопальных состояний составляет 45%, а без них — только 12% [1].

В клинической практике нередки случаи, когда синкопе является первым и единственным проявлением того или иного заболевания. Актуальность выявления синкопальных расстройств возрастает в старшей возрастной группе. Следует учитывать, что синкопе может наступить и при отсутствии органической патологии.

В МКБ-10 ПНЭП отнесены к группе конверсионных расстройств, где рассматриваются как диссоциативные конвульсии/судороги (рубрика F44.5). В МКБ-11 эти состояния отнесены к рубрике 6B60.4 Диссоциативное расстройство с неврологическими симптомами, с неэпилептическими судорогами. В DSM-5 ПНЭП классифицируются в рамках соматоформных нарушений.

Диагностика причин преходящих симптомов у больных, страдающих синкопе или пресинкопе, головокружениями или повторяющимися необъяснимыми сердцебиениями, вызывает большие трудности у клиницистов. Диагностический процесс осложняется тем, что симптомы возникают редко и неожиданно, методы диагностики могут значительно варьировать в зависимости от клинических проявлений. Частота ошибочной диагностики причин транзиторных потерь сознания высока и составляет от 20 до 30% [14]. Задержка в диагностике особенно распространена при психогенных неэпилептических припадках со средним интервалом от начальных проявлений до постановки диагноза в несколько лет [16], что подвергает пациентов высокому риску ятрогенных травм и даже смерти. Большинство пациентов не будут оцениваться медицинским работником во время или сразу после ТПС, а постфактум диагностический процесс осложняется отсутствием специфичных отличительных клинических признаков [15], межэпизодные показатели обычно нормальны [11], а выявляемые нарушения часто неспецифичны [12].

Общепринятого решающего правила для дифференциальной диагностики ТПС не существует [10]. Принято считать, что на основании подробного сбора анамнеза врач может провести дифференциальный диагноз между различными формами ТПС приблизительно в 60% случаев. При сборе анамнеза у больных с обмороками следует обратить особое внимание на описание самого синкопе и сопутствующих симптомов: не возникают ли ТПС при дефекации и мочеиспускании (ситуационные обмороки), при изменении положения тела (ортостатические или вазовагальные обмороки), при физических нагрузках (кардиогенные обмороки), нет ли в семейном анамнезе указаний на характерные отклонения электрокардиограммы (ЭКГ) (синдром удлинения интервала Q-T), случаи обмороков или внезапной смерти, связанной с аритмиями. Сведения о перенесенных заболеваниях также помогают в диагностике: наличие внезапных приступов сердцебиения (аритмии), органического заболевания сердца (предрасполагающего к аритмии или ишемии миокарда), эпилепсии, транзиторных ишемических атак, инсультов или эпизодов нарушения сознания с диплопией, тошнотой и гемипарезом (неврологические обмороки). Необходимо уделить внимание лекарственным препаратам, которые принимает пациент. Нередко полезную информацию можно получить при расспросе членов семьи или очевидцев синкопе, уточняя продолжительность обморока, состояние больного в период и после потери сознания. Так, например, период заторможенности или неполного восстановления сознания после падения, наличие автоматизированных движений и судорог свидетельствуют скорее об эпилептическом припадке.

Важным этапом в диагностике синкопе является тщательное физикальное обследование. Особое внимание следует обратить на исследование сердечно-сосудистой системы для исключения, например, аортального стеноза, идиопатического гипертрофического субаортального стеноза или эмболии легочной артерии. Снижение систолического давления на 20 мм рт. ст. при переходе из горизонтального положения в вертикальное указывает на наличие ортостатической

гипотензии. У женщин детородного возраста целесообразно исключить беременность, особенно в тех случаях, когда встает вопрос о проведении ортостатических проб. Признаки периферической полиневропатии, экстрапирамидные нарушения и неврологическая симптоматика, обусловленная инсультом, помогут клиницисту установить возможные причин синкопе.

Данные анамнеза и результаты физикального обследования позволяют выявить причину синкопе в 49–85% случаев. Лабораторные методы рекомендуется применять по показаниям, определяемым на основании анамнеза или физикального обследования.

Диагностика ППС основывается на данных анамнеза пациента и на нормальных результатах ЭЭГ, показателях частоты сердечных сокращений и артериального давления во время приступа. При ППС отсутствует двигательная активность, поэтому ППС напоминают синкопе и длительную потерю сознания, в то время как при психогенных неэпилептических припадках отмечаются выраженные движения нижних конечностей, что напоминает эпилептические судорожные приступы. Частота выявления ППС и психогенных неэпилептических припадков, вероятно, зависит от конкретных условий. Частота ППС варьирует от 1% среди пациентов специализированных клиник лечения синкопе до 8% среди пациентов неврологических больниц, однако, возможно, имеет место низкий уровень диагностики.

Психогенный характер синкопальных состояний выявляют у больных при отсутствии у них признаков заболевания сердца или неврологических нарушений. Почти в 25% повторных «обмороков» при психиатрическом обследовании удается обнаружить психические расстройства, например панические атаки, для которых характерны внезапное начало, сердцебиение, чувство жара, нехватки воздуха, затем присоединяются боль в грудной клетке, дрожь, чувство страха. В такие моменты больные ощущают потерю сознания, но выключения сознания или падения не происходит. Проба с гипервентиляцией помогает клиницисту правильно поставить диагноз и проводится дополнительно к основному электрокардиографическому исследованию. В положении лежа снимается исходная ЭКГ в 12 отведениях, затем пациент выполняет 30–40 глубоких вдохов и форсированных выдохов с большой частотой без перерыва в течение 20–30 с; после этого повторно регистрируется ЭКГ. В физиологических условиях частота сердечных сокращений возрастает во время вдоха и снижается во время выдоха. Проба с глубоким дыханием (гипервентиляцией) позволяет оценить характер вегетативных изменений в период ее проведения. Относительное изменение (индекс выдоха/вдоха) частоты сердечных сокращений у здоровых пациентов в возрасте старше 50 лет составляет ≥ 15 сердечных сокращений в минуту. Снижение или отсутствие этого изменения свидетельствует о парасимпатической дисфункции.

Для диагностики и дифференциальной диагностики важной задачей врача является тщательный сбор анамнеза заболевания и, по возможности, получение информации у родственников больных о течении беременности, родов, постнатальных вредностях, перенесенных заболеваниях, об обучении в школе, наличии

признаков задержки психического развития и об обстоятельствах и возрасте появления приступов.

При анализе анамнеза больных следует также уточнить некоторые особенности течения заболевания:

- наличие серий приступов или псевдостатусов с вызовом врачей для оказания помощи,
- значительная частота припадков,
- наличие эпизодов физического или сексуального насилия в детстве, что выявляется у 33% пациентов с ПНЭП и у 9% больных эпилепсией;
- отсутствие повреждений при приступах,
- безразличие или повышенная эмоциональность на имевшие место эпизоды,
- отсутствие эффекта от прогивосудорожной терапии или даже учащение припадков при приеме антиконвульсантов,
- наличие контактов или общения с больными эпилепсией,
- наличие психических расстройств, сопутствующих основной патологии.

Дифференциальная диагностика

Основные дифференциально-диагностические признаки синкопе различной этиологии представлены в таблице 1.

Таблица 1

Дифференциальная диагностика синкопе различного происхождения

Диагностические критерии	Нейрогенные синкопе	Кардиогенные синкопе	Дисциркуляторные синкопе
Пресинкопальные проявления	Головокружение, слабость, дурнота, потливость, нехватка воздуха, мелькание «мушек» перед глазами, бледность, звон в ушах	Могут отсутствовать, возможны ощущения перебоев в работе сердца, боли в области сердца	Могут отсутствовать или возникать кратковременные головокружения, боль в затылке, шее, тошнота, общая слабость
Клинические проявления синкопе	Бледность, редкое глубокое дыхание, слабый нитевидный пульс, резкое падение АД	Бледность или цианоз, частое поверхностное дыхание, пульс редкий или отсутствует, реже тахикардия, АД снижено или не определяется	Чаще бледность, может быть акроцианоз, дыхание поверхностное, пульс может быть как редким, так и частым, АД может повышаться, оставаться в норме или понижаться
Наличие судорог во время потери сознания	При глубоком обмороке	Могут быть	Редко

Диагностические критерии	Нейрогенные синкопе	Кардиогенные синкопе	Дисциркуляторные синкопе
Серийность обмороков	Редко	Редко	Очень редко
Скорость возвращения сознания	Быстро и полностью	Быстро и полностью	Быстро и полностью
Клинические проявления постсинкопального периода	Общая слабость, головокружение, головная боль, потливость	Общая слабость, дискомфорт в области сердца, головная боль, ощущения перебоев в работе сердца могут сохраняться	Общая слабость, головная боль, боль в шее, затылке, наличие неврологических расстройств (дизартрия, парез и т. п.)
Провоцирующие факторы	Страх, испуг, взятие крови, лечение зубов, душное помещение, длительное стояние, голод, переутомление	Физическая нагрузка, прекращение физической нагрузки, эмоциональные факторы, отсутствие провоцирующих факторов	Резкий поворот или разгибание головы
Положение, в котором наступил обморок	Вертикальное	Вертикальное, сидя, лежа	В любом положении, но чаще в вертикальном
Ушибы при падении	Редко	Редко	Редко
Прикусы языка	Нет	Редко	Нет
Недержание мочи	При глубоком обмороке	—	—
Анамнез заболевания	Часто в детстве, в пубертатном периоде	Наблюдение и лечение у кардиолога	Лечение у невролога по поводу шейного остеохондроза, церебрального атеросклероза
Дополнительные методы исследования	Психологическое исследование — аффективные нарушения, вегетативная дистония	Изменения на ЭКГ, при ХМ ЭКГ, при электро-физиологическом исследовании	Изменения доплерографии магистральных артерий, изменения на РЭГ, выявление остеохондроза шейного отдела

Неэпилептические припадки, или псевдоприпадки чаще встречаются у женщин в возрасте около 20 лет, разнообразны и более длительны, чем истинные эпилептические приступы. Они отличаются плохой координацией движений, сложной локализацией, развиваются в присутствии окружающих, редко сопровождаются травматизацией. Во время припадка пациент может сопротивляться осмотру.

В анамнезе у лиц с ППС, как правило, выявляется комбинация следующих признаков:

1. В большинстве случаев длительность ППС такая же короткая, как и синкопе, однако большая продолжительность является важным диагностическим критерием: пациенты могут лежать на полу в обездвиженном состоянии в течение 15–30 мин.

2. Глаза обычно открыты при эпилептических судорожных приступах и синкопе, но закрыты при психогенной ТПС.

3. Частота приступов высока, до нескольких эпизодов в течение недели или в течение одного дня.

4. Как правило, не удается выявить явного триггера, приступу не предшествуют потливость, бледность или тошнота.

Совокупность указанных признаков должна присутствовать при большинстве приступов. Наличие другого паттерна признаков дает основание предположить истинное синкопе, но не противоречит диагнозу ППС.

Наличие черепно-мозговой травмы не исключает психогенные неэпилептические припадки или ППС.

Для диагноза психогенной ТПС значимыми являются следующие характеристики приступа:

- Первичные признаки: положение тела как во время сна, с закрытыми глазами, отсутствие реакции на речь или прикосновение.
- Вторичные признаки, несовместимые с потерей сознания, такие как подергивание ресниц, движения глазных яблок, глотание, ненарушенный мышечный тонус, отсутствие нормальных движений при истинной потере сознания и сопротивление пассивному открыванию глаз.
- АД во время ТПС: нормальное или повышенное.
- ЭЭГ во время ТПС: нормальный паттерн, характерный для расслабленного бодрствования, т. е. обычно альфа-активность.

Дифференциальная диагностика с синкопе заключается в том, что ППС проявляется длительной явной потерей сознания, от нескольких минут до нескольких часов; развивается с высокой частотой, до нескольких раз в день. Золотым стандартом верификации ППС является видеорегистрация приступа в домашних условиях или при проведении тилт-теста.

Тилт-тест (исследование на столе с поднятым головным концом — проба «накрененного стола») используется для диагностики вазовагальных обмороков и проведения дифференциальной диагностики других видов обморочных состояний. Проведение пробы занимает около 2 часов. Пациента укладывают на специальный стол в темной комнате и постоянно регистрируют пульс и АД. Затем головной конец стола приподнимают на 80°, регистрируют АД и пульс. У здоровых людей при проведении пробы АД повышается и пульс учащается. У пациентов с ортостатической гипотензией происходит резкое снижение АД и учащение пульса, а у больных с вазовагальными обмороками через несколько минут полной адаптации к новому положению тела внезапно происходит резкое урежение пульса.

са и (или) снижение АД и развитие обморока. При возвращении пациента в горизонтальное положение сознание восстанавливается очень быстро. Без проведения пробы «накренонного стола» стрессовая ситуация при возникновении обморока, наличие ярко выраженного предсинкопального состояния, быстрое восстановление сознания в горизонтальном положении и отсутствие признаков поражения сердечно-сосудистой системы и болезней нервной системы позволяют заподозрить у больного вазовагальные обмороки. В случае наличия ППС при проведении тилт-теста регистрируются нормальные АД, ЧСС и ЭЭГ.

Психогенные неэпилептические припадки связаны с определенными факторами риска. К ним относятся сексуальное или психологическое насилие и другие травмирующие переживания. Жестокое обращение в детстве рассматривается как фактор риска последующего развития психогенных неэпилептических припадков, в отличие от эпилепсии [8].

Основные дифференциально-диагностические клинические признаки синкопе и эпилептических приступов приведены в таблице 2.

Таблица 2

Дифференциальная диагностика синкопе и эпилептических приступов

Клинические особенности	Синкопальные состояния	Эпилептические приступы
Связь с вертикальным положением тела	Есть	Нет
Время дня	Чаще днем	В любое время
Провоцирующий фактор	Эмоции, боль	Ограничение сна, прием алкоголя
Длительность предвестников	Чаще длинная	Короткая
Цвет кожи	Бледный	Цианотичный
Судороги	Редкие	Частые
Мышечный тонус	Низкий	Повышен
Повреждения	Редко	Часто
Недержание мочи	Редко	Часто
Постприступное оглушение	Редко	Часто
Очаговые симптомы	Нет	Иногда
Вегетативная неустойчивость	Всегда	Иногда
Амнезия	Редко	Часто
Изменения на ЭЭГ	Редко	Часто
Эффективность аналептиков и горизонтального положения	Всегда	Нет

Психогенные неэпилептические припадки следует дифференцировать от эпилепсии, верифицированной с помощью ЭЭГ (острые высокоамплитудные волны,

спайки, комплексы спайк-волна, острая волна-медленная волна). Пациенты с психогенными неэпилептическими припадками не обнаруживают эпилептиформной активности на ЭЭГ и имеют различные клинические проявления, в том числе постепенное начало, сопротивление открыванию век, сохранение реакции на внешние раздражители [3]. Регистрация приступа во время видео-ЭЭГ-мониторирования является «золотым стандартом» диагностики психогенных неэпилептических припадков [5].

Исследование биоэлектрической активности головного мозга при преходящих потерях сознания проводится с целью выявления патологической электрической активности, уточнения типа приступа. Проведение ЭЭГ в межприступном периоде не во всех случаях может достоверно подтвердить или исключить эпилептический характер приступов. Известно, что поражение структур лимбико-диэнцефального комплекса, в отличие от других форм очаговой церебральной патологии, вызывает значительно меньший процент локальных изменений в коре и сопровождается преимущественно нарушением общей картины пространственно-временной организации биопотенциалов мозга. Состояние различных ритмических составляющих в ЭЭГ и определение их индивидуальной выраженности позволяет оценить спектральный анализ. Проведение когерентного анализа уточняет взаимосвязь электрических процессов мозга при оценке степени синхронности частотных диапазонов ЭЭГ между различными отделами коры головного мозга. Проведение спектрально-когерентного анализа является адекватным при уточнении вклада регуляторных структур, определяющих особенности функционирования мозга как целостной системы. Результаты исследования спонтанной биоэлектрической активности головного мозга у пациентов с ТПС установили нейрофизиологические характеристики для пациентов с эпилепсией в виде повышения мощности тета-, альфа-, бета-активности по сравнению со здоровыми лицами. Нарастание межполушарной асимметрии достигалось за счет увеличения мощности тета- и альфа-активности в правом полушарии головного мозга с преобладанием тета-ритма в срединно-височных и альфа-ритма — в височных отведениях правого полушария. У пациентов с нейрогенными обмороками наблюдалось усиление мощности бета-диапазона во фронтально-височно-затылочных отведениях без усиления функциональной межполушарной асимметрии. В отличие от пациентов с эпилепсией, при нейрогенных обмороках наблюдались менее выраженные изменения мощности основных ритмов ЭЭГ и большая сглаженность межполушарной асимметрии с доминированием ритмов в височных, центральных, теменных отведениях левого полушария. Изменения пространственно-временной организации биопотенциалов мозга у пациентов с преходящими потерями сознания по сравнению со здоровыми лицами проявлялись в виде снижения когерентности в теменных и затылочных областях [4].

Есть данные о значимости определения уровня лактата у взрослых через 3 часа после транзиторной потери сознания для дифференциальной диагностики синкопе и генерализованных тонико-клонических судорог. Уровень лактата в сыворотке крови у пациентов после генерализованных тонико-клонических судорог

значительно выше, чем у пациентов с ТПС по любой другой причине, при том что уровень лактата в сыворотке крови между другими формами ТПС не отличается. Таким образом, концентрация лактата в сыворотке крови 2,4 ммоль/л позволяет дифференцировать генерализованные тонико-клонические судороги от других форм транзиторной потери сознания, однако этот показатель не следует использовать в качестве абсолютного диагностического инструмента, а следует интерпретировать в клиническом контексте [9].

В исследованиях обнаружена значительно более высокая распространенность депрессии и тревоги у пациентов с психогенными неэпилептическими припадками, чем при эпилептических приступах [3]. Возможно, что депрессия, тревога или другое психическое расстройство является сопутствующим фактором, который может быть причиной связи между психогенными неэпилептическими припадками и психологическим насилием/травмой. Посттравматическое стрессовое расстройство является одним из наиболее часто ассоциированных с психогенными неэпилептическими припадками диагнозов. Среди пациентов с психогенными неэпилептическими припадками часто встречается расстройство личности, причем отмечено, что диагноз пограничного расстройства личности служит предиктором психогенных неэпилептических припадков.

В настоящее время отсутствуют надежные диагностические критерии, которые помогли бы клиницистам, обследующим пациентов в учреждениях первичной или неотложной медицинской помощи, различать распространенные причины транзиторной потери сознания, обмороки, эпилептические и психогенные неэпилептические припадки.

Таким образом, психогенные неэпилептические припадки определяются по их семиологическому сходству с эпилептическими припадками, но они не связаны с наличием специфических эпилептических разрядов на ЭЭГ [5]. В настоящее время дифференциальная диагностика между психогенными неэпилептическими припадками и эпилептическими припадками остается очень сложной, и диагностика психогенных неэпилептических припадков часто проводится с задержкой, в среднем, по оценкам, на 3 года.

Международная лига по борьбе с эпилепсией (International League Against Epilepsy — ILAE) рекомендует классифицировать психогенные неэпилептические припадки как:

- а) «возможные» — случаи, в которых диагноз основан на клиническом анамнезе, связанном с нормальной межприступной ЭЭГ;
- б) «вероятные» — при наличии клинического анамнеза, просмотра клиницистом видеозаписи или личных событий, а также нормальных межприступных ЭЭГ;
- в) «клинически установленные» — при наличии истории болезни, показаний врача и амбулаторной записи ЭЭГ обычного события (событий) без видеозаписи;
- г) «клинически документированные» (верифицированные) — когда припадок фиксируется с помощью видео-ЭЭГ [5].

Основные подходы к терапии и прогноз

Специальных методов лечения психогенных ТПС к настоящему времени не разработано. При этом более раннее распознавание психогенных ТПС и их соответствующая коррекция позволяют уменьшить негативные обстоятельства предыдущих этапов лечения, что приводит к лучшим результатам терапии.

Сам факт установления диагноза ТПС может являться терапевтическим фактором. Так, у правильно информированных о диагнозе пациентов, понявших необходимость психиатрической помощи, число припадков может существенно сократиться, и они даже могут прекратиться. Больным необходимо объяснить роль стрессовых факторов в проявлении болезни и необходимость психологической помощи. Неоправданный прием противосудорожных препаратов должен быть прекращен.

При лечении больных с ТПС прежде всего необходимо использовать весь комплекс психотерапевтических мероприятий и методов лечения. Сюда следует включить терапию модификации поведения, когнитивно-поведенческую, гипно-суггестивную и динамическую терапию, методы релаксации. В ряде случаев показана семейная психотерапия.

При выявлении у больного сопутствующих основной патологии психических расстройств следует проводить соответствующую психотропную терапию — это прежде всего прием противотревожных средств (анксиолитиков) и антидепрессантов.

Факторами, способствующими эффективности лечения, являются:

- понимание больным неэпилептической природы заболевания,
- наличие внутрисемейной поддержки,
- наличие дружеских отношений,
- достаточно высокий уровень образования,
- независимый образ жизни.

Полного выздоровления при психогенных ТПС с прекращением припадков удается добиться на фоне лечения в 35–45% наблюдений. Сокращение припадков отмечается у 1/3 больных, у 1/3 больных состояние остается без изменений. Прогноз у детей лучше, чем у взрослых, а у женщин — лучше, чем у мужчин. Отсутствие эпилепсии улучшает прогноз. Показатели инвалидизации при ТПС остаются высокими. Качество жизни больных с ТПС ниже, чем у больных эпилепсией, по-видимому, за счет выраженности сопутствующих психических расстройств.

В тех случаях, когда ТПС развиваются у больных эпилепсией, основной комплекс лечебных мероприятий составляет противосудорожная терапия, психотропные препараты применяют для коррекции психических расстройств.

Диагностика и лечение пациентов с психогенными ТПС должны носить междисциплинарный характер, в них необходимо участие неврологов-эпилептологов, нейрофизиологов, психиатров, психотерапевтов и клинических психологов [5].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Психогенные неэпилептические припадки напоминают эпилептические припадки, но при них отсутствуют нейрофизиологические изменения, характерные для эпилептических припадков, поэтому лечение психогенных неэпилептических припадков значительно отличается от эпилептических, при этом основным методом является психотерапия (преимущественно когнитивно-поведенческая терапия), а не противосудорожные препараты. Ошибочная и несвоевременная диагностика психогенных неэпилептических припадков может привести к неправильному лечению, ятрогении в результате эскалации доз противосудорожных препаратов и полипрагмазии. Важным аспектом терапии психогенных псевдосинкопе является психообразование, правильное информирование пациента о диагнозе с акцентуацией внимания на непреднамеренности пароксизмов по аналогии, например, с эпилептическими судорожными припадками. Принятие пациентом диагноза важно для результативности лечения.

Критерии дифференциальной диагностики транзиторных расстройств сознания нуждаются в дальнейшей разработке и валидации.

Проблема пароксизмальных расстройств сознания носит междисциплинарный характер и требует объединения усилий врачей разных специальностей для разработки единого алгоритма клинической, лабораторной и инструментальной диагностики, анализа наследственных, неврологических, сердечно-сосудистых, метаболических и других факторов, которые лежат в основе дифференциальной диагностики этих расстройств и определения тактики ведения и правильной маршрутизации пациентов.

Литература

1. *Гороховская Г. Н., Николин О. П., Юн В. Л., Соколов Е. С.* Обмороки — междисциплинарная проблема // Архивъ внутренней медицины. 2013; (6): 25–30. <https://doi.org/10.20514/2226-6704-2013-0-6-25-30>.
2. *Жиенбаева Б. С., Мажирова Т. Б.* Пароксизмальные состояния у взрослых // Вестник КазНМУ. 2021; 3: 269–272. doi: 10.53065/kaznmu.2021.91.15.051.
3. *Киссин М. Я.* Клиническая эпилептология. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 252 с.
4. *Лихачев С. А., Рыбакова В. Д.* Биоэлектрическая активность мозга у пациентов с эпилепсией и нейрогенными обмороками // Неврология и нейрохирургия. Восточная Европа. 2013; 1 (17): 110–124.
5. Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018 // Российский кардиологический журнал. 2019; 24 (7): 130–194. <http://dx.doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>.
6. *Шова Н. И., Алексеева Д. В., Михайлов В. А.* Психогенные неэпилептические приступы: к вопросу диагностики и тактики ведения пациентов (с описанием клинического наблюдения) // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2021; 13 (2): 147–156. <https://doi.org/10.17749/2077-8333/epi.par.con.2021.056>.
7. *Brignole M., Moya A., de Lange F. J., Deharo J., Elliott P. M., Fanciulli A., Fedorowski A., Furlan R., Kenny R. A., Martin A., Probst V., Reed M. J., Rice C. P., Sutton R., Ungar A., van Dijk J. G.* Рекомендации ЕОК по диагностике и лечению синкопальных состояний 2018 //

Российский кардиологический журнал. 2019; 7: 130–194. <https://doi.org/10.15829/1560-4071-2019-7-130-194>Rossijskij.

8. *Cornaggia C. M., Beghi M., Beghi E.* Why talking about psychiatric comorbidity in PNES? // *Epilepsy Behav.* 2017 Oct; 75: 276. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.07.010. Epub 2017 Aug 26. PMID: 28851507.
9. *Gilmour G. S., MacIsaac R., Subotic A., Wiebe S., Josephson C. B.* Diagnostic accuracy of clinical signs and symptoms for psychogenic nonepileptic attacks versus epileptic seizures: A systematic review and meta-analysis // *Epilepsy Behav.* 2021 Aug; 121 (Pt A): 108030. doi: 10.1016/j.yebeh.2021.108030. Epub 2021 May 21. PMID: 34029996.
10. *Josephson C. B., Sandy S., Jette N., Sajobi T. T., Marshall D., Wiebe S.* A systematic review of clinical decision rules for epilepsy // *Epilepsy Behav.* 2016; 57: 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.01.019>.
11. *Kapoor W. N., Karpf M., Wieand S., Peterson J. R., Levey G. S.* A prospective evaluation and follow-up of patients with syncope // *N. Engl. J. Med.* 1983; 309 (4): 197–204. <https://doi.org/10.1056/NEJM198307283090401>.
12. *Kunze A., Reuber M.* The first seizure as an indicator of epilepsy // *Curr. Opin. Neurol.* 2017 (December). <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000529>.
13. NICE. CG109: transient Loss of Consciousness ('blackouts') in over 16s. National Institute for Health and Clinical Excellence; 2010 Accessed January 26, 2017. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg109/>.
14. *O'Callaghan P.* Transient loss of consciousness // *Medicine (Baltimore).* 2012; 40 (8): 427–30. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2012.05.010>.
15. *Petkar S., Cooper P., Fitzpatrick A. P.* How to avoid a misdiagnosis in patients presenting with transient loss of consciousness // *Postgrad. Med. J.* 2006; 82 (972): 630–641. <https://doi.org/10.1136/pgmj.2006.046565>.
16. *Reuber M., Chen M., Jamnadas-Khoda J. et al.* Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness // *Neurology.* 2016; 87 (6): 625–633. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002948>.

Список сокращений

АД — артериальное давление

ПНЭП — психогенный неэпилептический припадок

ППС — психогенное псевдосинкопе

ТИА — транзиторная ишемическая атака

ТПС — транзиторная потеря сознания

ЧСС — частота сердечных сокращений

ЭЭГ — электроэнцефалография

**Современные возможности и методы коррекции
антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии:
методические рекомендации**

В. В. Становая, М. В. Иванов

АННОТАЦИЯ

Методические рекомендации содержат описание базовых характеристик нейроэндокринных расстройств, в первую очередь гиперпролактинемии, индуцированных приемом антипсихотических лекарственных средств. Рассмотрены современные возможности коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии, большинство которых могут быть рекомендованы для практического использования уже в настоящее время ввиду высокой эффективности и безопасности, установленных в полномасштабных рандомизированных исследованиях. Другая часть приведенных методов коррекции гиперпролактинемии, согласно предварительно полученным положительным результатам их применения, представляется весьма перспективной, но перед их внедрением в психиатрическую практику требуется подтверждение данными, отвечающими критериям доказательной медицины.

ВВЕДЕНИЕ

Применение антипсихотических препаратов, как известно, может осложняться развитием различных неблагоприятных (побочных) эффектов. Спектр возникающих побочных эффектов включает индуцированные психотропными лекарствами нейроэндокринные расстройства, в первую очередь гиперпролактинемию. Антипсихотики первого поколения (т. н. конвенциональные антипсихотики) представляют наибольший риск в отношении повышения концентрации пролактина в сыворотке крови. Однако применение антипсихотиков, получивших название атипичных, второй и третьей генерации, также нередко приводит к данному эффекту.

Пролактин является гормоном, секретируемым главным образом лактотрофными клетками переднего отдела гипофиза [1]. Основная регуляция его секреции обеспечивается ингибирующим действием дофамина, который высвобождается дофаминергическими нейронами гипоталамуса (рис. 1).

Таким образом, антипсихотики за счет блокады дофаминовых рецепторов в тубероинфундибулярном тракте угнетают выработку дофамина, тем самым устраняя его ингибирующее влияние на пролактин, что и приводит к развитию гиперпролактинемии [2]. Объективность рассмотрения требует приведения также иной точки зрения на эту проблему. Рядом авторов были получены данные о повышении концентрации пролактина у пациентов с первым психотическим эпизодом, которые ранее не получали терапии антипсихотиками. В связи с выше-



Рис. 1. Нежелательные эффекты антипсихотиков

указанным было выдвинуто предположение, что повышенная секреция пролактина обусловлена не приемом препаратов, а самим заболеванием. Поэтому окончательное решение вопроса об этиологии гиперпролактинемии у пациентов с психическими нарушениями, несомненно, требует дальнейшего изучения [3].

Вместе с тем вне зависимости от этиологии гиперпролактинемии повышенная концентрация пролактина оказывает влияние на половые гормоны, в частности на лютеинизирующий и фолликулостимулирующий, в связи с чем у пациентов могут развиваться различные осложнения — например, нарушения менструального цикла, галакторея, сексуальная дисфункция, гинекомастия, бесплодие, снижение минеральной плотности костной ткани, рак молочной железы [4, 5, 6, 7]. Таким образом, одной из важных целей антипсихотической терапии является предупреждение развития гиперпролактинемии, либо, в случае ее возникновения, незамедлительная коррекция.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

К настоящему времени получены убедительные данные, показывающие, что антипсихотики обладают разной способностью вызывать повышение секреции пролактина [4, 8, 9, 10]. Наиболее принятой является классификация, подразделяющая антипсихотики в зависимости от их влияния на уровень пролактина на пролактин-повышающие и пролактин-нейтральные. Как отмечено в таблице 1, к пролактин-повышающим относятся препараты, в наибольшей степени повышающие уровень пролактина (рисперидон, палиперидон, сульпирид и амисульприд, конвенциональные антипсихотики) [11–13]. К пролактин-нейтральным относятся препараты, вызывающие либо менее выраженное, как правило только эпизодическое, повышение, либо снижение концентрации пролактина (клозапин, оланзапин, кветиапин, сертиндол, zipрасидон, асенапин, арипипразол, карипразин) [11–13].

Таблица 1

Пролактин-повышающие антипсихотики	Пролактин-нейтральные антипсихотики
Типичные антипсихотики	Клозапин
Рisperидон	Кветиапин
Палиперидон	Сертиндол
Сульпирид	Зипрасидон
Амисульприд	Асенапин
	Арипипразол
	Карипразин

К настоящему времени разработаны основные методы коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии для применения во врачебной практике (рис. 2).



Рис. 2

Снижение дозы используемого антипсихотика. Несмотря на простоту этого метода, его применение имеет определенные ограничения, поскольку снижение дозы препарата может не только не привести к положительному результату, но и спровоцировать обострение психопатологической симптоматики [14, 15].

Перевод пациента на монотерапию пролактин-нейтральными антипсихотиками. В большинстве случаев эта стратегия оказывается эффективной в отношении снижения концентрации пролактина. Однако следует принять во внимание, что если достигнут хороший терапевтический эффект на текущей терапии, не всегда представляется возможным перевод пациента на другой антипсихотический препарат ввиду риска обострения психопатологической симптоматики, а также развития других неблагоприятных эффектов, таких как экстрапирамидные, метаболические нарушения и др. [16]. Из класса антипсихотиков крайне целесообразным является применение ряда препаратов атипичного ряда. Исходя из данных, опубликованных в работах, рекомендуется перевод пациентов на терапию кветиапином, клозапином, арипипразолом и реагилой (карипразином). Исследования показали, что кветиапин, как и клозапин с арипипразолом, практически не вызывают повышения уровня пролактина в крови. Более того, отмечалось, что после перевода на терапию вышеуказанными препаратами концентрация пролактина снижалась [2, 17–19]. В связи с этим необходимым является приведение установленных данных, что пациенты с крайне низким уровнем пролактина, достигнутым в результате курса монотерапии пролактин-нейтральных лекарств, имели большую вероятность рецидива психотических симптомов, чем пациенты без такого выраженного снижения. Поэтому в этих случаях необходим регулярный контроль концентрации пролактина в сыворотке крови, что позволит избежать резкого ухудшения [20].

Аугментация проводимой терапии пролактин-нейтральными антипсихотиками. Применение этого метода нередко оказывает положительное влияние на концентрацию пролактина. Вероятно, главным ограничением его применения может быть получение полипрагмазии после присоединения того или иного антипсихотика [21]. Из числа антипсихотиков современной генерации для применения в качестве средства для аугментации основное внимание уделено двум препаратам: арипипразолу и карипразину.

Арипипразол, как известно, является частичным агонистом дофаминовых D2 рецепторов, серотониновых 5-HT 1A и антагонистом серотониновых 5-HT 2A рецепторов. За счет частичного агонизма D2 рецепторов арипипразол в условиях повышенной дофаминовой активности действует как функциональный антагонист D2 рецепторов и, наоборот, в условиях пониженной дофаминовой активности — как функциональный агонист этих рецепторов [22]. Особый механизм действия препарата, вероятно, и обуславливает его возможность снижать концентрацию пролактина, повышение которого, как уже было сказано ранее, может наблюдаться при приеме других антипсихотиков [22–24]. Натуралистическими исследованиями было показано положительное влияние арипипразола на гиперпролактинемию, индуцированную приемом рисперидона, палиперидона, сульпирида,

амисульприда и зипрасидона [25–31]. Аналогичные результаты о нормализации уровня пролактина после присоединения арипипразола к рисперидону, галоперидолу, сульпириду были продемонстрированы и в рандомизированных контролируемых исследованиях [32–36]. Прием арипипразола не связан с риском увеличения веса, дислипидемии или удлинения интервала QT, поэтому он может безопасно использоваться в сочетании с другими антипсихотическими препаратами [38].

Карипразин является частичным агонистом дофаминовых D3/D2-рецепторов с преимущественным воздействием на D3-рецепторы. Также этот антипсихотик обладает высокой аффинностью к серотониновым рецепторам 5-HT2B, меньшей — к рецепторам 5-HT1A, что оказывает благоприятный эффект на негативные симптомы и когнитивную дисфункцию. В меньшей степени карипразин связывается с 5-HT2A, H1, 5-HT7, 5-HT2C, адренергическими рецепторами. Кроме того, применение карипразина приводит к повышению количества, плотности и увеличению фосфорилирования (и функциональной активности) NMDA-рецепторов. Согласно полученным данным карипразин не приводит к повышению уровня пролактина, напротив, на фоне его приема высокие показатели пролактина, вызванные приемом антипсихотиков, снижаются до значений референтного диапазона [38, 39].

Аугментация антипсихотической терапии агонистами дофамина. Согласно литературным данным эффективным методом коррекции гиперпролактинемии является присоединение к терапии агонистов дофамина. В таблице 2 приведены три поколения препаратов этой группы, разрешенные для применения в РФ.

Таблица 2

1-е поколение
Бромокриптин — 2-бром-альфа-эргокриптин 2,5–7,5 мг в сутки, в 2–3 приема
Абергин (2-бром-альфа-эргокриптин и 2-бром-бета-эргокриптин мезилат) 4–16 мг в сутки, в 2 приема
2-е поколение
Норпролак (хинаголида гидрохлорид) от 0,075 до 0,15 мг в сутки, однократно
3-е поколение
Каберголин (Достинекс) — 0,5–1 мг в неделю, в 2 приема

Учитывая механизм действия этих препаратов, который ориентирован на дофаминергический эффект, врачи в большинстве своем сдержанно относятся к их применению в своей практике, опасаясь обострения психотических симптомов. Действительно, существуют исследования, в которых наблюдались случаи ухудшения психического состояния на фоне приема агонистов дофамина [40–42]. Однако большинством авторов не было отмечено ухудшения психического статуса

больных. Так, по данным исследований, присоединение каберголина с целью коррекции гиперпролактинемии, вызванной приемом рисперидона, в дозах от 0,125 до 0,250 мг в неделю в течение 8 недель приводило к нормализации уровня пролактина без обострения психопатологической симптоматики [40–42]. Аналогичные результаты были получены и в исследованиях бромокриптина при антипсихотикиндукцированной гиперпролактинемии [43, 44]. Значительное внимание уделяется сравнению между собой эффективности и безопасности препаратов из группы агонистов дофамина. По наблюдениям специалистов эффективность каберголина в коррекции уровня пролактина выше, чем при приеме бромокриптина [45–49]. Помимо большей эффективности и безопасности каберголина, последний имеет более оптимальный режим приема, а именно, один или два раза в неделю, в отличие от бромокриптина, требующего ежедневного приема.

Вероятные (перспективные) методы коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии предусматривают применение топирамата, метформина, витамина В6 и фитопрепаратов. Топирамат является противозэпилептическим препаратом, который изначально был предложен в качестве гипогликемического средства [50]. Также была отмечена возможность топирамата корректировать метаболические нарушения, в частности увеличение массы тела, вызванные приемом антипсихотиков [51]. По данным литературных источников присоединение этого препарата в дозе 50 мг/сут. в качестве аугментации антипсихотической терапии приводит, помимо улучшения психического состояния, также и к нормализации уровня пролактина в течение 40 дней [52]. Согласно одной из гипотез положительное влияние топирамата на уровень пролактина обусловлено его способностью повышать ингибирующую активность гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК) на ГАМК-рецепторы и препятствовать активации глутаматных каинат/АМПК(а-амино-3-гидрокси-5-метилизоксазол-4-пропионовая кислота)-рецепторов [53]. Подтверждением участия указанных рецепторов в секреции пролактина являются полученные результаты, согласно которым антагонисты рецептора АМПК [54–58] подавляют высвобождение пролактина [59].

Метформин относится к числу наиболее часто назначаемых противодиабетических препаратов для лечения сахарного диабета 2-го типа. Также в публикациях указано на целесообразность его применения при метаболических нарушениях, обусловленных приемом антипсихотиков [61, 62], включая случаи антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии [63]. Так, согласно результатам мета-анализа четырех рандомизированных контролируемых исследований, на фоне приема метформина отмечалось значительное снижение концентрации пролактина, редукция клинических проявлений гиперпролактинемии, не сопровождающаяся развитием выраженных побочных эффектов [64]. Вместе с тем необходимо отметить ряд ограничений, которые приводят авторы исследований. Они преимущественно касаются небольшой общей выборки пациентов, короткой продолжительности лечения, а также низкого или умеренного качества доказательств. Поэтому для рекомендации применения данного препарата при гиперпролактинемии необходимы более качественные рандомизированные исследования.

Витамин В6. К настоящему времени получены только единичные результаты, свидетельствующие о целесообразности его применения для коррекции лекарственной гиперпролактинемии. Однако еще в 1977 году было обнаружено, что внутривенные инъекции этого витамина в дозе 300 мг/сут. приводят к значительному снижению уровня пролактина у пациентов, принимающих нейролептик пимозид [65]. В более поздней работе установлено, что у больных шизофренией с антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемией после 16-недельного периода лечения при аугментации витамином В6 уровень пролактина в сыворотке крови снизился на 68,1%. При этом в группе аналогичных пациентов с аугментацией арипипразолом и проводимой антипсихотической терапией снижение уровня пролактина произошло только на 37,4% [66]. Поэтому необходимо дальнейшее изучение, как для определения наиболее вероятного механизма терапевтического эффекта этого витамина в отношении коррекции уровня пролактина, так и для подтверждения либо опровержения первоначально полученных результатов в клинике.

Фитотерапия. Отвар пиона и солодки. Эмпирические данные показывают, что некоторые растительные лекарственные средства подавляют повышенную секрецию пролактина, включая обусловленную приемом антипсихотиков. В их число входит отвар пиона и солодки. Существует несколько теорий терапевтического эффекта этого средства при гиперпролактинемии. При отсутствии точных данных о механизмах терапевтического действия авторами высказано несколько предположений. Одними предполагается, что указанный отвар может напрямую подавлять повышенную продукцию пролактина и тестостерона [40], другими — что он модулирует экспрессию рецептора D2 и переносчика дофамина [67]. В большом числе работ подчеркнуто, что применение отвара пиона и солодки оказывает положительное влияние на повышенный уровень пролактина в крови, обусловленный приемом антипсихотиков. Была показана значимо большая эффективность этого отвара по сравнению с плацебо в снижении пролактина, концентрация которого была повышена на фоне приема амисульприда [68]. ПГД может улучшить симптомы гиперпролактинемии и уровень гормонов у женщин с шизофренией, вызванной амисульпридом, не влияя на их психические симптомы и биохимические показатели. Согласно данным метаанализа пяти рандомизированных исследований, два из которых являлись двойными слепыми плацебо-контролируемыми, применение отвара пиона и солодки привело к значимому снижению уровня пролактина, повышение которого было вызвано приемом рисперидона, амисульприда и оланзапина. При этом отсутствовали значимые побочные эффекты и обострения психотической симптоматики [69]. Внимания заслуживают результаты рандомизированного исследования, в котором было проведено сравнение эффективности отвара пиона и солодки и агониста дофамина, бромокриптина, при гиперпролактинемии, индуцированной приемом рисперидона. Прием растительного препарата с значительно большей частотой приводил к уменьшению клинических проявлений гиперпролактинемии, в меньшей степени вызывал побочные эффекты и не приводил к обострению психотических

симптомов в отличие от бромокриптина [18]. При отсутствии строгой стандартизации необходимых доз эффективная коррекция лекарственной гиперпролактинемии была получена при соотношении корней пиона (*Paoniae radix alba*) и корней солодки (*Glycyrrhiza radix et rhizoma*) 2:1 [69].

Vitex agnus castus (прутняк, Авраамово дерево) принадлежит к семейству вербеновых. Его использование в качестве лекарственного средства имеет длительную, более чем 2000-летнюю, историю. На фармацевтическом рынке России плоды *Vitex agnus castus* представлены в виде препарата «Циклодинон». В настоящее время это средство применяется при заболеваниях женской репродуктивной системы: дисменорея, бесплодие, предменструальный синдром и др. [70, 71]. Предполагалось, что эти состояния могут быть обусловлены гиперпролактинемией [72–74], для коррекции которой изучалось действие лекарственной формы *Vitex agnus castus*. Результаты исследований показали довольно быстрое снижение уровня пролактина на фоне применения данного препарата [74, 75]. При этом эффективность препарата в снижении концентрации пролактина сыворотки крови была оценена при сравнении с плацебо и бромокриптином [76]. Было показано, что отдельные соединения препарата обладают дофаминергическими свойствами, за счет чего и происходит подавление секреции пролактина гипофизом [77–84]. Побочные эффекты *V. agnus castus* оказались легкими и обратимыми. Наиболее частые из них: желудочно-кишечные нарушения, сухость во рту, акне и эритематозная сыпь [85]. Вопрос о том, является ли *Vitex agnus castus* эффективным в коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии, к настоящему времени остается открытым. В PubMed нами не было обнаружено результатов такого вида исследований.

Поэтому целесообразно привести собственные данные, установленные в рамках натуралистического неконтролируемого исследования у 17 пациенток с гиперпролактинемией, обусловленной приемом рисперидона и палиперидона. Средним показателем концентрации пролактина в сыворотке крови у данных пациенток было значение 1771,43 мЕД/л. Полученные результаты представляют значимый интерес, поскольку нормализация концентрации пролактина у всех пациенток отмечалась уже через 2 недели приема «Циклодинона» вне зависимости от изначального уровня пролактина. При этом коррекции доз основного антипсихотического препарата не производилось. Неблагоприятных эффектов, в том числе ухудшения психопатологической симптоматики, на фоне приема «Циклодинона» не отмечалось ни у одной из пациенток. Безусловно, делать окончательные выводы об эффективности препарата для коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии на основании столь малой выборки пациентов нельзя. Вместе с тем, учитывая полученные результаты, применение данного препарата представляется весьма перспективным, в связи с чем требуется проведение дальнейших исследований.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Гиперпролактинемия является одним из наиболее распространенных побочных эффектов, возникающих на фоне применения антипсихотиков. Более высокие уровни пролактина наблюдаются при длительном лечении нейролептиками в высоких дозах, особенно традиционными, рисперидоном, палиперидоном, сульпиридом и амисульпридом. При назначении антипсихотической терапии следует учитывать, что отдельные препараты в меньшей степени вызывают повышение концентрации пролактина. Развитие таких клинических проявлений гиперпролактинемии, как галакторея, нарушения менструального цикла, сексуальные дисфункции, бесплодие, гинекомастия, нередко являются причиной преждевременной отмены препаратов пациентами. В связи с вышеуказанным представляется крайне важным своевременное выявление гиперпролактинемии с последующей ее коррекцией. В настоящее время существует несколько стратегий лечения данных нарушений, одни из которых являются достаточно изученными и регулярно используемыми в клинической практике врачей-психиатров, другие же, наоборот, изучены недостаточно, но представляются весьма перспективными. Несмотря на многочисленные исследования, подтверждающие эффективность различных стратегий лечения антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии, необходимы дополнительные краткосрочные и долгосрочные исследования, результаты которых позволят установить определенную тактику и последовательность лечения при возникновении данного побочного эффекта.

Рекомендованный алгоритм врачебной тактики для коррекции антипсихотик-индуцированной гиперпролактинемии

- Если в процессе психотропной лекарственной терапии с использованием адекватных доз антипсихотика психическое состояние больного остается нестабильным с наличием выраженных продуктивных расстройств и при этом нарастает гиперпролактинемия — наиболее показанным является перевод на другое лекарственное средство из класса антипсихотиков.
- Если при наличии гиперпролактинемии в период формирования лекарственной ремиссии в психопатологическом статусе актуальные продуктивные симптомы стабильно не регистрируются — целесообразным следует признать первоначально коррекцию дозы принимаемого антипсихотика в сторону ее снижения.
- Если в период формирования лекарственной ремиссии в психопатологическом статусе больного сохраняются остаточные продуктивные расстройства, для коррекции эндокринных показателей целесообразно присоединение арипипразола или перевод на прием другого антипсихотика с пролактин-нейтральным эффектом.
- При сохранении гиперпролактинемии после снижения дозы антипсихотика, аугментации/перевода на пролактин-нейтральный антипсихотик следующим

шагом следует признать присоединение агонистов дофамина (каберголин, бромокриптин, ряд лекарственных средств растительного происхождения: «Циклодинон» и др.).

Литература

1. *Veldhuis J. D., Johnson M. L.* Operating characteristics of the hypothalamo-pituitary-gonadal axis in men: circadian, ultradi- temperature and heart rate in endogenous depressives and an, and pulsatile release of prolactin and its temporal coupling with luteinizing hormone // *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 1988; 67: 175–184, 116–123.
2. *Petty R. G.* Prolactin and antipsychotic medications: mechanism of action // *Schizophr Res.* 1999 Mar 1; 35 Suppl: S67–73. doi: 10.1016/s0920-9964(98)00158-3. PMID: 10190227.
3. *Vuk Pisk S., Matić K., Gereš N., Ivezić E., Ruljančić N., Filipčić I.* Hyperprolactinemia — side effect or part of the illness // *Psychiatr. Danub.* 2019 Jun; 31 (Suppl 2): 148–152. PMID: 31158115.
4. *Haddad P. M., A. Wieck.* Antipsychotic-induced hyperprolactinaemia: mechanisms, clinical features and management // *Drugs.* 2004; 64: 2291–2314.
5. *Bernard V., Young J., Binart N.* Prolactin — A pleiotropic factor in health and disease // *Nat. Rev. Endocrinol.* 2019; 15: 356–365.
6. *Smith S., Wheeler M. J., Murray R., O’Keane V.* The effects of antipsychotic-induced hyperprolactinaemia on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2002; 22: 109–114.
7. *Klibanski A., Neer R. M., Beitins I. Z., Ridgway E. C., Zervas N. T., McArthur J. W.* Decreased bone density in hyperprolactinemic women // *N. Engl. J. Med.* 1980; 303: 1511–1514.
8. *Ajmal A., Joffe H., Nactigall L. B.* Psychotropic-induced hyperprolactinemia: a clinical review. *Psychosomatics.* 2014; 55 1: 29–36. doi: 10.1016/j.psym.2013.08.008.
9. *Peuskens J., Pani L., Detraux J., De Hert M.* The effects of novel and newly approved antipsychotics on serum prolactin levels: a comprehensive review // *CNS Drugs.* 2014; 285: 421–453. doi: 10.1007/s40263-014-0157-3.
10. *Bostwick J. R., Guthrie S. K., Ellingrod V. L.* Antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Pharmacotherapy.* 2009; 29 1: 64–73. doi: 10.1592/phco.29.1.64.
11. *Byerly M., Suppes T., Tran Q. V. et al.* Clinical implications of anti-psychotic-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia spectrum or bipolar spectrum disorders: recent developments and cur-rent perspectives // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2007; 27: 639–661.
12. *Smith S.* The impact of hyperprolactinaemia on sexual function in patients with psychosis // *J. Psychopharmacol.* 2008; 22: 63–69.
13. *Svestka J., Synek O., Tomanová J. et al.* Differences in the effect of sec-ond-generation antipsychotics on prolactinaemia: six weeks open-label trial in female in-patients // *Neuro Endocrinol. Lett.* 2007; 28: 881–888.
14. *Wang C. Y., Xiang Y. T., Cai Z. J., Weng Y. Z., Bo Q. J., Zhao J. P., Liu T. Q., Wang G. H., Weng S. M., Zhang H. Y., Chen D. F., Tang W. K., Ungvari G. S.* Risperidone Maintenance Treatment in Schizophrenia (RMTS) investigators. Risperidone maintenance treatment in schizophrenia: a randomized, controlled trial // *Am. J. Psychiatry.* 2010 Jun; 167 (6): 676–685. doi: 10.1176/appi.ajp.2009.09030358. Epub 2010 Mar 15.
15. *Lertxundi U., Domingo-Echaburu S., Peral J., García M.* Antipsychotic Induced Symptomatic Hyperprolactinemia: Are Dopamine Agonists Safe? // *Psychopharmacol Bull.* 2011; 44 (3): 66–68.
16. *McQuade R. D., Stock E., Marcus R., Jody D., Gharbia N. A., Vanveggel S., Archibald D., Carson W. H.* A comparison of weight change during treatment with olanzapine or aripiprazole: results from a randomized, double-blind study // *J. Clin. Psychiatry.* 2004; 65 Suppl 18: 47–56.

17. *Hamner M.* The effects of atypical antipsychotics on serum prolactin levels // *Ann. Clin. Psychiatry.* 2002 Sep; 14 (3): 163–173. doi: 10.1023/a:1021138603935. PMID: 12585566.
18. *Turrone P., Kapur S., Seeman M. V., Flint A. J.* Elevation of prolactin levels by atypical antipsychotics // *Am. J. Psychiatry.* 2002 Jan; 159 (1): 133–135. doi: 10.1176/appi.ajp.159.1.133. PMID: 11772702.
19. *Asenjo Lobos C., Komossa K., Rummel-Kluge C., Hunger H., Schmid F., Schwarz S., Leucht S.* Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia // *Cochrane Database Syst Rev.* 2010 Nov 10; (11): CD006633. doi: 10.1002/14651858.CD006633.pub2. PMID: 21069690; PMCID: PMC4169186.
20. *Jen Y. W., Hwang T. J., Chan H. Y., Hsieh M. H., Liu C. C., Liu C. M., Hwu H. G., Kuo C. H., Lin Y. T., Chien Y. L., Chen W. J.* Abnormally low prolactin levels in schizophrenia patients after switching to aripiprazole in a randomized trial: a biomarker for rebound in psychotic symptoms? // *BMC Psychiatry.* 2020 Nov 23; 20 (1): 552. doi: 10.1186/s12888-020-02957-7. PMID: 33228575; PMCID: PMC7686669.
21. *Taylor D.* Antipsychotic polypharmacy-confusion reigns // *The Psychiatrist.* 2010; 34: 41–43.
22. *Urban J. D., Vargas G. A., von Zastrow M., Mailman R. B.* Aripiprazole has functionally selective actions at dopamine D2 receptor-mediated signaling pathways // *Neuropsychopharmacology.* 2007; 32: 67–77.
23. *Kucka M., Tomić M., Bjelobaba I., Stojilkovic S. S., Budimirovic D. B.* Paliperidone and aripiprazole differentially affect the strength of calcium-secretion coupling in female pituitary lactotrophs // *Sci. Rep.* 2015; 5: 8902. Published 2015 Mar 10. doi:10.1038/srep08902.
24. *Shapiro D. A., Renock S., Arrington E., Chiodo L. A., Liu L. X., Sibley D. R., Roth B. L., Mailman R.* Aripiprazole, a novel atypical antipsychotic drug with a unique and robust pharmacology. *Neuropsychopharmacology.* 2003 Aug; 28 (8): 1400–1411. doi: 10.1038/sj.npp.1300203. Epub 2003 May 21. PMID: 12784105.
25. *Wahl R., Ostroff R.* Reversal of symptomatic hyperprolactinemia by aripiprazole // *Am. J. Psychiatry.* 2005 Aug; 162 (8): 1542–1543. doi: 10.1176/appi.ajp.162.8.1542-a. PMID: 16055781.
26. *Rainka M. M., Capote H. A., Ross C. A., Gengo F. M.* Attenuation of risperidone-induced hyperprolactinemia with the addition of aripiprazole // *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics.* 2009; 34: 595–598. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2710.2008.01009.x>.
27. *Rocha F. L., Hara C., Ramos M. G.* Using aripiprazole to attenuate paliperidone-induced hyperprolactinemia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2010 Aug 16; 34 (6): 1153–1154. doi: 10.1016/j.pnpbp.2010.06.003. Epub 2010 Jun 12. PMID: 20547197.
28. *Zhi P., Wang Y., Quan W., Su Y., Zhang H.* Aripiprazole combination for reversal of paliperidone-induced increase in prolactin level // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2018 Aug 27; 14: 2175–2179. doi: 10.2147/NDT.S167129. PMID: 30214207; PMCID: PMC6120516.
29. *Basterreche N., Zumárraga M., Arrue A., Olivás O., Dávila W.* Aripiprazole reverses paliperidone-induced hyperprolactinemia // *Actas Esp. Psiquiatr.* 2012 Sep-Oct; 40 (5): 290–2. Epub 2012 Sep 1. PMID: 23076612.
30. *Chen L. J., Zhuo Z. H., Zhuang H.* A study of aripiprazole in sulpiride induced male hyperprolactinemia // *J. Clin. Psychiatry.* 2010; 20: 304–305.
31. *Saitis M., Papazisis G., Katsigiannopoulos K., Kouvelas D.* Aripiprazole resolves amisulpride and ziprasidone-induced hyperprolactinemia // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2008 Oct; 62 (5): 624. doi: 10.1111/j.1440-1819.2008.01859.x. PMID: 18950388.
32. *Kane J. M., Correll C. U., Goff D. C., Kirkpatrick B., Marder S. R., Vester-Blokland E., Sun W., Carson W. H., Pikalov A., Assunção-Talbott S.* A multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, 16-week study of adjunctive aripiprazole for schizophrenia or schizoaffective disorder inadequately treated with quetiapine or risperidone monotherapy // *J. Clin. Psychiatry.* 2009 Oct; 70 (10): 1348–1357. doi: 10.4088/JCP.09m05154yel. PMID: 19906340.

33. Raghuthaman G., Venkateswaran R., Krishnadas R. Adjunctive aripiprazole in risperidone-induced hyperprolactinaemia: double-blind, randomised, placebo-controlled trial // *BJPsych Open*. 2015; 1 (2):172–177. Published 2015 Dec 14. doi:10.1192/bjpo.bp.115.001248.
34. Zhao J., Song X., Ai X., Gu X., Huang G., Li X., Pang L., Ding M., Ding S., Lv L. Adjunctive Aripiprazole Treatment for Risperidone-Induced Hyperprolactinemia: An 8-Week Randomized, Open-Label, Comparative Clinical Trial // *PLoS One*. 2015 Oct 8; 10 (10): e0139717. doi: 10.1371/journal.pone.0139717. PMID: 26448615; PMCID: PMC4598102.
35. Shim J. C., Shin J. G., Kelly D. L., Jung D. U., Seo Y. S., Liu K. H., Shon J. H., Conley R. R. Adjunctive treatment with a dopamine partial agonist, aripiprazole, for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: a placebo-controlled trial // *Am. J. Psychiatry*. 2007 Sep; 164 (9): 1404–1410. doi: 10.1176/appi.ajp.2007.06071075. PMID: 17728426.
36. Li X., Tang Y., Wang C. Adjunctive aripiprazole versus placebo for antipsychotic-induced hyperprolactinemia: meta-analysis of randomized controlled trials // *PLoS One*. 2013; 8 (8): e70179. Published 2013 Aug 1. doi:10.1371/journal.pone.0070179.
37. De Berardis D. et al. Alexithymia, suicidal ideation, and serum lipid levels among drug-naïve outpatients with obsessive-compulsive disorder // *Revista Brasileira de Psiquiatria*. 2014; 36: 125–130.
38. Culpepper L., Vieta E., Kelly D. L., Pate M. D., Szatmári B., Hankinson A., Earley W. R. Minimal Effects of Cariprazine on Prolactin Levels in Bipolar Disorder and Schizophrenia // *Neuropsychiatric Disease and Treatment*. 2022; 18: 995–1011.
39. Keks N. et al. Comparative tolerability of dopamine D2/3 receptor partial agonists for schizophrenia // *CNS Drugs*. 2020; 34: 473–507.
40. Yuan H.-N., Wang C.-Y., Sze C. W., Tong Y., Tan Q.-R. et al. A randomized, crossover comparison of herbal medicine and bromocriptine against risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with schizophrenia // *Journal of clinical psychopharmacology*. 2008; 28: 264–370.
41. Dorevitch A., Aronzon R., Stark M. Psychotic exacerbation attributed to low-dose bromocriptine treatment of galactorrhea and hyperprolactinemia // *Acta Obstet. Gynecol. Scand*. 1991; 70: 375–376.
42. Chang S. C., Chen C. H., Lu M. L. Cabergoline-induced psychotic exacerbation in schizophrenic patients // *Gen. Hosp. Psychiatry*. 2008; 30: 378–380.
43. Cavallaro R., Cocchi F., Angelone S. M., Lattuada E., Smeraldi E. Cabergoline treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia: a pilot study // *J. Clin. Psychiatry*. 2004 Feb; 65 (2): 187–190. doi: 10.4088/jcp.v65n0207. PMID: 15003071.
44. Pollice R., Di Giovambattista E., Tomassini A., Di Pucchio A., Mazza M., Di Michele V., Roncone R., Casacchia M. Iperprolattinemia sintomatica da risperidone in pazienti giovani affetti da schizofrenia e trattamento con cabergolina: studio di efficacia e tollerabilità [Risperidone-induced symptomatic hyperprolactinemia in youth with schizophrenia: efficacy and tolerability of cabergoline treatment] // *Clin. Ter*. 2007 Mar-Apr; 158 (2): 121–126. Italian. PMID: 17566512.
45. Cohen L. G., Biederman J. Treatment of risperidone-induced hyperprolactinemia with a dopamine agonist in children // *J. Child Adolesc. Psychopharmacol*. 2001 Winter; 11 (4): 435–440. doi: 10.1089/104454601317261618. PMID: 11838826.
46. Tollin S. R. Use of the dopamine agonists bromocriptine and cabergoline in the management of risperidone-induced hyperprolactinemia in patients with psychotic disorders // *J. Endocrinol. Invest*. 2000 Dec; 23 (11): 765–770. doi: 10.1007/BF03345068. PMID: 11194712.
47. Lee M. S., Song H. C., An H., Yang J., Ko Y. H., Jung I. K., Joe S. H. Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Psychiatry Clin. Neurosci*. 2010 Feb; 64 (1): 19–27. doi: 10.1111/j.1440-1819.2009.02032.x. Epub 2009 Nov 24. PMID: 19968833.

48. *Sabuncu T., Arikan E., Tasan E., Hatemi H.* Comparison of the effects of cabergoline and bromocriptine on prolactin levels in hyperprolactinemic patients // *Intern. Med.* 2001 Sep; 40 (9): 857–861. doi: 10.2169/internalmedicine.40.857. PMID: 11579944.
49. *Moon-Soo Lee, Hyun-Cheol Song, Hyonggin An, Jaewon Yang, Young-Hoon Ko, In-Kwa Jung, Sook-Haeng Joe.* Effect of bromocriptine on antipsychotic drug-induced hyperprolactinemia: Eight-week randomized, single-blind, placebo-controlled, multicenter study // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2010; 64 (1), 19–27. doi:10.1111/j.1440–1819.2009.02032.
50. *Arnone D.* Review of the use of Topiramate for treatment of psychiatric disorders // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2005; 4, 5. <https://doi.org/10.1186/1744-859X-4-5>.
51. *Wang C., Shi W., Xu J., Huang C., Zhu J.* Outcomes and safety of concomitant topiramate or metformin for antipsychotics-induced obesity: a randomized-controlled trial // *Ann. Gen. Psychiatry.* 2020 Dec 10; 19 (1): 68. doi: 10.1186/s12991-020-00319-x. PMID: 33302986; PMCID: PMC7727176.
52. *Huang Y., Ma H., Wang Y., Peng M., Zhu G.* Topiramate add-on treatment associated with normalization of prolactin levels in a patient with schizophrenia // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2017 May 24; 13: 1395–1397. doi: 10.2147/NDT.S135666. PMID: 28579786; PMCID: PMC5449160.
53. *Huang Y. L., Peng M., Zhu G.* Topiramate in the treatment of antipsychotic-induced hyperprolactinemia // *Med. Hypotheses.* 2020 May; 138: 109607. doi: 10.1016/j.mehy.2020.109607. Epub 2020 Jan 30. PMID: 32035285.
54. *Parker S. L., Crowley W. R.* Stimulation of oxytocin release in the lactating rat by central excitatory amino acid mechanisms: evidence for specific involvement of R, S-alpha-amino-3-hydroxy-5-methylisoxazole-4-propionic acid-sensitive glutamate receptors // *Endocrinology.* 1993; 133: 2847–2854.
55. *Brann D. W., Ping L., Mahesh V. B.* Possible role of Non-NMDA receptor-mediated neurotransmission in steroid-induced and preovulatory gonadotropin surges in the rat // *Mol. Cell. Neurosci.* 1993; 4: 292–297.
56. *Kusakawa S., Tohei A., Jaroenporn S., Watanabe G., Taya K.* Inhibition of stress-induced adrenocorticotropin and prolactin secretion mediating hypophysiotropic factors by antagonist of AMPA type glutamate receptor // *J. Reprod. Dev.* 2007; 53: 545–554.
57. *Bodnar I., Banky Z., Zelena D., Halasz B.* Glutamate receptor antagonist infused into the hypothalamic suprachiasmatic nuclei interferes with the diurnal fluctuations in plasma prolactin and corticosterone levels and injected into the mesencephalic dorsal raphe nucleus attenuates the suckling stimulus-induced release of prolactin of the rat // *Brain Res. Bull.* 2009; 80: 9–16.
58. *Abbud R., Smith M. S.* Altered luteinizing hormone and prolactin responses to excitatory amino acids during lactation // *Neuroendocrinology.* 1993; 58: 454–464.
59. *Tran L., Zielinski A., Roach A. H., Jende J. A., Householder A. M., Cole E. E. et al.* The pharmacologic treatment of type 2 diabetes: oral medications // *Ann. Pharmacother.* 2015; 49: 540–556.
60. *Scarpello J. H., Howlett H. C.* Metformin therapy and clinical uses // *Diab. Vasc. Dis. Res.* 2008; 5: 157–167.
61. *Velazquez E. M., Mendoza S., Hamer T., Sosa F., Glueck C. J.* Metformin therapy in polycystic ovary syndrome reduces hyperinsulinemia, insulin resistance, hyperandrogenemia, and systolic blood pressure, while facilitating normal menses and pregnancy // *Metabolism.* 1994; 43: 647–654.
62. *Billa E., Kapolla N., Nicopoulou S. C., Koukkou E., Venaki E., Milingos S., Antsaklis A., Adamopoulos D. A.* Metformin administration was associated with a modification of LH, prolactin and insulin secretion dynamics in women with polycystic ovarian syndrome // *Gynecol. Endocrinol.* 2009; 25: 427–434.

63. Krysiak R., Okrzesik J., Okopien B. The effect of short-term metformin treatment on plasma prolactin levels in bromocriptine-treated patients with hyperprolactinaemia and impaired glucose tolerance: a pilot study // *Endocrine*. 2015; 49: 242–249.
64. Delitala G., Masala A., Alagna S. Suppression of pimozide-induced prolactin secretion by piridoxine (vitamin B6) // *Biomedicine*. 1977; 27: 191–192.
65. Lerner V., Miodownik C., Kaptsan A., Bersudsky Y., Libov I., Sela B. A., Witztum E. Vitamin B6 treatment for tardive dyskinesia: a randomized, double-blind, placebo-controlled, crossover study // *J. Clin. Psychiatry*. 2007 Nov; 68 (11): 1648–1654. doi: 10.4088/jcp.v68n1103. PMID: 18052557.
66. Wang D., Wong H. K., Zhang L., McAlonan G. M., Wang X. M., Sze S. C., Feng Y. B., Zhang Z. J. Not only dopamine D2 receptors involved in Peony-Glycyrrhiza Decoction, an herbal preparation against antipsychotic-associated hyperprolactinemia // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*. 2012 Dec 3; 39 (2): 332–338. doi: 10.1016/j.pnpbp.2012.07.005. Epub 2012 Jul 11. PMID: 22796279.
67. Yang P., Li L., Yang D. et al. Effect of Peony-Glycyrrhiza Decoction on Amisulpride-Induced Hyperprolactinemia in Women with Schizophrenia: A Preliminary Study // *Evid Based Complement Alternat. Med*. 2017; 2017: 7901670. doi:10.1155/2017/7901670.
68. Zheng Wei, Yang Xin-Hu, Cai Dong-Bin, Ungvari Gabor S., Ng Chee H., Wang Nan, Ning Yu-Ping, Xiang Yu-Tao. Adjunctive metformin for antipsychotic-related hyperprolactinemia: A meta-analysis of randomized controlled trials // *Journal of Psychopharmacology*. 2017; 31 (5): 625–631. doi:10.1177/0269881117699630.
69. Sliutz G., Speiser P., Schultz A. M., Spona J., Zeillinger R. Agnus castus extracts inhibit prolactin secretion of rat pituitary cells // *Horm. Metab. Res*. 1993 May; 25 (5): 253–255. doi: 10.1055/s-2007-1002090.
70. Męczekalski B., Czyżyk A. Vitex Agnus Castus w leczeniu hiperprolaktynemii i zaburzeń cyklu miesięczkowego — opis przypadku [Vitex Agnus Castus in the treatment of hyperprolactinemia and menstrual disorders — a case report] // *Pol. Merkur. Lekarski*. 2015 Jul; 39 (229): 43–46.
71. Погодин О. К., Власова Т. А., Гуменюк Е. Г. Рациональный подход к лечению функциональной гиперпролактинемии при бесплодии у женщин // *Ж. акуш. и жен. болезн*. 2010; 3.
72. Яворская С. Д. Место фитотерапии в лечении пациенток с гиперпролактинемией // *Гинекология*. 2013; 15 (4): 28–30.
73. Сметник В. П., Бутарева Л. Б. Опыт применения фитопрепарата «Циклодинон» («Агну-кастон») у пациенток с недостаточностью функции желтого тела и гиперпролактинемией // *Проблемы репродукции*. 2005; 5: 1–4.
74. Стрельцова Т. Р., Симонова Н. Р. Клинический опыт негормональной коррекции недостаточности лютеиновой фазы у женщин репродуктивного возраста // *Здоровье женщины*. 2019; 4 (140): 24–26.
75. Milewicz A., Gejdel E., Sworen H., Sienkiewicz K., Jedrzejak J., Teucher T., Schmitz H. Vitex agnus castus extract in the treatment of luteal phase defects due to latent hyperprolactinemia. Results of a randomized placebo-controlled double-blind study // *Arzneimittel-Forschung (Drug Res)*. 1993; 64 (7): 752–756.
76. Kilicdag E., Tarim E., Bagis T., Erkanli S., Aslan E., Ozsahin K., Kuscu E. Fructus agni casti and bromocriptine for treatment of hyperprolactinemia and mastalgia // *Int. J. Gynecol. Obstet*. 2004; 85 (3): 292–293. doi: 10.1016/j.ijgo.2004.01.001.
77. Paulzen M., Gründer G. Amisulpride-induced hyperprolactinaemia is not reversed by addition of aripiprazole // *Int. J. Neuropsychopharmacol*. 2007 Feb; 10 (1): 149–151. doi: 10.1017/S1461145706007115. Epub 2006 Aug 31. PMID: 16942633.

78. *Wuttke W., Jarry H., Christoffel V., Spengler B., Seidlová-Wuttke D.* Chaste tree (*Vitex agnus-castus*) // *Pharmacology and clinical indications.* 2003; 10 (4), 348–357. doi: 10.1078/094471103322004866.
79. *Bornhorst H. L.* Growing native Hawaiian plants: A how-to guide for the gardener. Honolulu: The Bess Press, 1996: 26–27.
80. *Marken P., Haykal R., Fisher J.* Management of psychotropic-induced hyperprolactinemia // *Clinical pharmacy.* 1992; 11: 851.
81. *Ooi S. L., Watts S., McClean R., Pak S. C.* *Vitex Agnus-Castus* for the Treatment of Cyclic Mastalgia: A Systematic Review and Meta-Analysis // *J. Womens Health (Larchmt).* 2020 Feb; 29 (2): 262–278. doi: 10.1089/jwh.2019.7770. Epub 2019 Aug 29. PMID: 31464546.
82. *van Die M. D., Burger H. G., Teede H. J., Bone K. M.* *Vitex agnus-castus* extracts for female reproductive disorders: a systematic review of clinical trials // *Planta Med.* 2013 May; 79 (7): 562–575. doi: 10.1055/s-0032-1327831. Epub 2012 Nov 7. PMID: 23136064.
83. *Cerqueira R. O., Frey B. N., Leclerc E., Brietzke E.* *Vitex agnus castus* for premenstrual syndrome and premenstrual dysphoric disorder: a systematic review // *Arch. Womens Ment. Health.* 2017 Dec; 20 (6): 713–719. doi: 10.1007/s00737-017-0791-0. Epub 2017 Oct 23. PMID: 29063202.
84. *Csupor D., Lantos T., Hegyi P., Benkő R., Viola R., Gyöngyi Z., Csécséi P., Tóth B., Vasas A., Márta K., Rostás I., Szentesi A., Matuz M.* *Vitex agnus-castus* in premenstrual syndrome: A meta-analysis of double-blind randomised controlled trials // *Complement Ther. Med.* 2019 Dec; 47: 102190. doi: 10.1016/j.ctim.2019.08.024. Epub 2019 Aug 30. PMID: 31780016.

Резистентная психическая патология: купирование психомоторного возбуждения

В. Л. Козловский, Д. Н. Костерин, О. В. Лепик, М. Ю. Попов

ВВЕДЕНИЕ

При терапевтически резистентной психической патологии купирование психомоторного возбуждения нередко представляет отдельную задачу, выходящую на первый план в рамках проводимых противорезистентных интервенций.

В соответствии с общепринятым определением, психомоторное возбуждение (ажитация) — это чрезмерная двигательная активность, сочетающаяся с чувством внутреннего напряжения (Софронов А. Г. и др., 2015). Двигательная активность обычно носит непродуктивный и повторяющийся характер и состоит из таких проявлений, как хождение взад-вперед, суетливость, выкручивание рук, неусидчивость, что зачастую сопровождается эмоциональным напряжением, раздражительностью, повышенной реакцией на внутренние и внешние стимулы, речевым возбуждением (многоречивость, выкрики фраз, слов, отдельных звуков) и нарушением способности к продуктивному общению (American Psychiatric Association, 2013; Garriga M. et al., 2016). Агрессия при психомоторном возбуждении наблюдается далеко не всегда, однако прогрессирование тяжести состояния может быстро привести к развитию агрессивного и/или аутоагрессивного поведения. Тем самым состояние психомоторного возбуждения представляет существенную опасность как для самого пациента, так и для его окружения, требуя внимания врача и, как правило, незамедлительного фармакотерапевтического вмешательства.

С психомоторным возбуждением приходится сталкиваться не только психиатрам. Данное состояние может развиваться у пациентов с различной патологией — не только при разнообразных психических расстройствах, но и при неврологических и соматических заболеваниях, что актуализирует необходимость разработки высокоэффективных и безопасных подходов к купированию психомоторного возбуждения.

Психомоторное возбуждение как общемедицинская проблема (патогенез и подходы к терапии)

Психомоторное возбуждение является одним из наиболее частых состояний, требующих неотложной психиатрической помощи (Софронов А. Г. и др., 2015). Наряду с ургентной психиатрией, эпизоды психомоторного возбуждения могут представлять собой клинически значимую терапевтическую мишень на любых этапах оказания психиатрической помощи, включая стационарный и амбулаторный, а также вне психиатрической патологии. При отсутствии строгой носпецифичности психомоторное возбуждение нередко встречается при таких психических расстройствах, как шизофрения и другие расстройства шизофрени-

ческого спектра, аффективные расстройства, генерализованное тревожное расстройство, паническое расстройство, диссоциативные расстройства, расстройства личности (чаще пограничное и диссоциальное), умственная отсталость, расстройства, связанные с употреблением психоактивных веществ. Психомоторное возбуждение может быть основным клиническим проявлением острой реакции на стресс, а может выходить на первый план в клинической картине при органической патологии центральной нервной системы (болезнь Альцгеймера и другие виды деменции, эпилепсия, энцефалит, последствия черепно-мозговой травмы и т. д.), определенных соматических заболеваниях (например, тиреотоксикоз, гипогликемия), являться следствием приема целого ряда лекарственных препаратов (Hasan A. et al., 2012; Garriga M. et al., 2016).

Данные о распространенности психомоторного возбуждения имеют весьма ограниченный характер, поскольку имеющиеся показатели были в основном получены в исследованиях, выполненных на определенных популяциях пациентов и/или в отдельных психиатрических учреждениях. Сообщается, что частота психомоторного возбуждения составляет 4–10% от числа всех обращений в неотложную психиатрическую службу (Pompili M. et al., 2021). В ряду психических заболеваний возбуждение, требующее фармакотерапевтической коррекции, наиболее часто встречается при шизофрении и биполярном аффективном расстройстве (БАР). По имеющимся данным, около 25% пациентов с шизофренией и 15% с БАР переносят по крайней мере один эпизод психомоторного возбуждения в течение года (медиана — 2 эпизода в год) (Garrido Viñado E. et al., 2015). При этом возбужденное, агрессивное или насильственное поведение у пациентов с шизофренией чаще всего связано с психотическими переживаниями (персекуторные бредовые идеи, галлюцинации, в том числе «голоса» императивного характера) (San L. et al., 2016), в то время как при БАР психомоторное возбуждение, являясь «стержневым» клиническим проявлением маниакальных состояний, может присутствовать и в структуре других аффективных эпизодов (смешанных и депрессивных) (Hasan A. et al., 2012).

Хорошо известно, что употребление психоактивных веществ повышает риск развития психомоторного возбуждения, в том числе у пациентов с психическими расстройствами, которые нередко принимают алкоголь и/или запрещенные вещества с целью смягчения симптомов основного заболевания (Barr J. et al., 2013; Martínez-Raga J. et al., 2018). Эпизоды психомоторного возбуждения могут быть сопряжены как с интоксикацией психоактивными веществами, так и с их отменой. Последнее касается и состояний, достаточно часто встречающихся и в рамках оказания помощи пациентам с аддиктивными нарушениями.

При эпилепсии эпизоды психомоторного возбуждения могут возникать как эквиваленты эпилептических припадков с внезапным началом, дезориентировкой в месте и времени. Подобные состояния могут сопровождаться выраженными аффективными нарушениями, иллюзорно-галлюцинаторными переживаниями, отрывочными бредовыми идеями, агрессией и разрушительными действиями (American Psychiatric Association, 2013).

Эпизоды психомоторного возбуждения часто развиваются у пациентов, находящихся в отделении реанимации и палатах интенсивной терапии, что связано с воздействием комплекса факторов, связанных как с течением основного заболевания, так и с ятрогенными (недостаточная аналгезия, отмена седативных препаратов, неадекватная настройка аппарата ИВЛ и др.) (Barr J. et al., 2013).

Таким образом, психомоторное возбуждение может рассматриваться в качестве транснозологического синдрома, встречающегося при различных психических, наркологических, неврологических и соматических заболеваниях. В зависимости от причины развития психомоторное возбуждение, безусловно, имеет свои патогенетические и клинические особенности (кататоническое возбуждение, гебефреническое возбуждение, маниакальное возбуждение, меланхолический раптус, эпилептическое возбуждение и т. д.), что определяет важность своевременной дифференциальной диагностики с целью идентификации нарушений, лежащих в основе развития возбуждения, и назначения адекватной терапии, направленной на их устранение/коррекцию. Вместе с тем, с точки зрения нейрофизиологии, развитие любого варианта психомоторного возбуждения является результатом нарушения внутрицентральных взаимодействий между возбуждающими и тормозными системами мозга, что ведет к снижению тормозного контроля над активностью нейронов и нейрональных сетей, вовлеченных в формирование моторных и других реакций, проявляющихся клинически в виде психомоторного возбуждения. При таком подходе очевидно, что фармакологические стратегии купирования возбуждения будут принципиально схожими вне зависимости от первоначальных причин его развития: применение препаратов, оказывающих универсальное тормозящее действие (бензодиазепины с их ГАМК-позитивной активностью), либо препаратов, способствующих стабилизации работы нейрональных сетей (антиконвульсанты, стабилизирующие электрическую активность нейронов). При этом с фармакокинетических позиций действие препаратов, купирующих возбуждение, должно быть хорошо управляемым. То есть их отмена сравнительно быстро должна восстанавливать текущую клиническую картину, не оказывая «искажающего» воздействия диссоциативного характера на основную патологию.

Развитие симптомов возбуждения в структуре различной патологии имеет, несмотря на сходство отдельных проявлений, свои специфические нейрохимические особенности активности медиаторных систем, вероятно, особенно ярко проявляющиеся на начальных этапах формирования возбуждения. Аналогичным образом при развитии тревоги нейрохимические анксиогены, имеющие разную химическую структуру (Anisman H. et al., 1999; Tam S. W. et al., 2001; Petrie G. N. et al., 2021; Klevebrant L. et al., 2022), индуцируют развитие всех симптомов тревоги с сомато-вегетативными проявлениями неспецифической реакции стресса. С этих позиций тревогу можно рассматривать как неспецифическую реакцию на стресс и основу инициации симптомов психомоторного возбуждения. Каждому психиатру хорошо известно нарастание уровня тревоги в преддверии развития генерализованного психомоторного возбуждения. В то же время гетерогенность

инициальных механизмов нейрхимического патогенеза тревоги по меньшей мере предполагает в последующем схожесть клинических проявлений сформированных симптомов возбуждения. Это острая реакция на стрессор, которую можно рассматривать как психический эквивалент общего адаптационного синдрома. Впрочем, в структуре генерализованного психомоторного возбуждения могут присутствовать симптомы диссоциации отдельных физиологических процессов в разных структурах мозга, проявляющиеся от ступора или диссоциации возбуждения в отдельных регионах ЦНС до генерализованной реакции с разным уровнем напряжения всех функций мозга (усиливаются симптомы основного психического расстройства). Поскольку эквивалент тревожной реакции практически всегда присутствует в состоянии психомоторного возбуждения, это позволяет в известной мере предположить неспецифичность данной реакции. И очевидно, что вслед за пиком возбуждения должна следовать фаза истощения напряжения, приводящая к самопроизвольному купированию ажитации.

В психиатрии помимо острой реакции выделяют патологию с хроническими симптомами тревоги, к которой можно отнести сформированные фобии, генерализованное тревожное расстройство, повышенную тревожность как характерную черту развития личности, посттравматическое расстройство и, с определенными оговорками, обсессивно-компульсивное расстройство (Craske M. G., 2016). Для психиатрии хронические эквиваленты тревоги или ее последствий представляют значительно больший интерес, нежели острая реакция на стресс и ее ближайшие последствия. Однако в структуре как острой, так и хронической реакции тревоги психомоторное возбуждение встречается достаточно часто. На этапе оказания амбулаторной помощи одна из основных задач терапии состоит в профилактике обострений и предотвращении/снижении риска индукции состояния ажитации.

Как известно, в механизмах генерации возбуждения нейронов важнейшая роль принадлежит функциям клеточной мембраны, которая опосредует перераспределение и движение анионов и катионов между цитоплазмой и внеклеточной средой. Вход в клетку натрия и рост внутриклеточного кальция выше критического уровня вызывает инверсию заряда клеточной мембраны — деполяризацию и развитие клеточного возбуждения. Чем большее число возбуждающих входов контактирует с нейроном, тем сильнее выражена его импульсная «пачечная активность» и тем выше вероятность вовлечения других нейронов, контактирующих с ним, и генерализации процесса. Физиологические процессы трансмембранного переноса ионов являются энергозависимыми и обеспечивают постоянство распределения ионов (натрий-калиевый-хлорный градиент), что определяет стабильную поляризацию мембраны — наличие потенциала покоя (отрицательный заряд внутри, положительный снаружи клетки). По всей видимости, истощение энергетических процессов клеточного метаболизма может определять и самопроизвольное купирование генерализованного возбуждения.

Изменение поляризации мембраны достигается двумя механизмами: раскрытием ионных каналов и трансмембранным переносом ионов и/или активностью внутриклеточного метаболизма, контролирующего уровень ионизированного

кальция и калия. Появление свободного внутриклеточного ионизированного кальция рассматривается в рамках системы вторичных посредников действия медиаторов и гормонов. Кальций является основным катионом, активирующим систему вторичных внутриклеточных посредников, влияющих на функциональное состояние клеточной мембраны при спонтанном возбуждении и инициации механизмов апоптоза (Valko M. et al., 2005; He L. et al., 2017). Раскрытие ионных каналов связано с уровнем поляризации мембраны нейрона, когда при достижении определенного потенциала (поляризации) дополнительно раскрываются электроуправляемые каналы и ионный ток течет в соответствии с градиентом концентрации ионов по обе стороны клеточной мембраны. Механизмы ауторегулирующих флуктуаций концентрации ионов внутри нейрона имеют принципиальное значение в клетках, генерирующих пейсмейкерную активность (Nakayama S. et al., 2007) и определяющих функциональную фазу покоя. В остальных ситуациях трансмембранный перенос связан с конкретными рецепторами, ассоциированными с ионотропными комплексами (химиоуправляемые каналы), реагирующими в ответ на нейромедиаторы, модуляторы и гормоны (Schulte G. et al., 2010). Плотность распределения рецепторов на клеточной мембране — величина непостоянная, и число рецепторов зависит от внешних и эндогенных условий (факторов), меняющих синтез или инактивацию/доступность рецепторов. От плотности распределения рецепторов непосредственно на мембране нейрона зависит формирование возбуждения нейрона (при высокой плотности рецепторов, реагирующих на возбуждающие медиаторы) или напротив — торможения (рост плотности рецепторов, определяющих ток тормозящих ионов). Соотношение возбуждающих и тормозящих сигналов, поступающих на эффекторный нейрон, определяет развитие возбуждения нейрона и характеризует способность клетки выполнять компараторную функцию: больше возбуждающих влияний, чем тормозящих — развивается деполаризация, обратное соотношение — гиперполяризация. В соответствии с этим нейрон либо участвует в работе нейрональной сети, либо — нет.

Универсальное тормозное действие на нейроны свойственно ГАМК (или ее агонистам) (Tritsch N. X. et al., 2016; Sallard E. et al., 2021; Xu B. et al., 2021), универсальное возбуждающее действие — глутаминовой кислоте (глутамату) (Lau A. et al., 2010). Поэтому агонисты бензодиазепиновых рецепторов, аллостерически имитируя действие ГАМК, подавляют нейрональную активность, вызывая депримирующие эффекты и седацию (Brohan J. et al., 2017). При всей универсальности тормозящего действия ГАМК ее свойства как медиатора торможения в нейрональных сетях могут снижаться в условиях повышенного метаболизма (гиперокисления), и тогда эффекты агонистов ГАМК не могут быть реализованы на практике. А при сохранности очага возбуждения эффективность торможения падает, и даже прямые агонисты рецепторов, ассоциированных с ГАМК-ионотропным комплексом, становятся неэффективными.

Аналогичный тормозящий эффект мог бы быть достигнут антагонистами глутамата — за счет снижения или блокады поступления возбуждающих сигналов на нейроны, но в доклинических исследованиях подобных препаратов была

установлена их значительная функциональная токсичность (диссоциативные реакции в отношении естественного поведения), а в отдельных случаях клинического применения таких средств эффект некоторых антагонистов сопровождался развитием психотического состояния, что отражает их диссоциативное/рассогласовывающее действие на физиологические процессы взаимодействий функционирующих нейрональных сетей (Olney J. W., 1995).

Моноаминовые медиаторы — это вещества амбивалентного типа действия, соответственно препараты, влияющие на активность моноаминовых систем, способны вызывать диссоциативные нейрофизиологические реакции. Моноаминергические средства могут оказывать парадоксальное действие (при органических поражениях мозга), что несколько ограничивает их практическое применение в качестве седативных средств из-за низкого уровня прогнозирования клинического ответа при психической патологии. Это при том, что основной локус инициации эндогенной тревоги определяется скоплением норадренергических нейронов в голубом пятне, имеющем обширные связи с многими отделами мозга.

В настоящее время для купирования психомоторного возбуждения применяются препараты разных групп, включающие фактически единственное доступное производное бензодиазепа — бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам), препараты широкого нейрохимического действия из группы антипсихотиков (промазин, хлорпромазин, зуклопентиксол, клозапин, оланзапин и т. п.), антидепрессанты с седативным эффектом (амитриптилин, тразодон), антиконвульсанты (вальпроевая кислота, бензобарбитал, ламотриджин), а также иные препараты с седативным действием (антигистаминные средства и фитопрепараты: валериана, пустырник и т. д.). Несмотря на значительный по числу арсенал средств универсального действия, препаратов, рекомендуемых для лечения пациентов с психической патологией, немного. Именно поэтому проблема купирования психомоторного возбуждения у пациентов с психическими расстройствами актуальна, и особенно — в условиях оказания стационарной помощи.

Лекарственные средства для купирования психомоторного возбуждения

1. ГАМК-позитивные препараты

1.1. Производные бензодиазепа

С наступлением «психофармакологической эры» с широким применением транквилизаторов группы производных бензодиазепа проблема купирования и контроля симптомов психомоторного возбуждения почти исчезла, но проявилась другая — связанная с зависимостью от этих препаратов. В настоящее время в связи с ограничениями, сопряженными с применением производных бензодиазепа (как и производных барбитуровой кислоты), проблема купирования психомоторного возбуждения в практическом здравоохранении вновь стала актуальна. Она остро стоит как на этапе оказания стационарной помощи (включая ургентные ситуации), так и на амбулаторном этапе при профилактике развития таких состояний в ходе проведения поддерживающей терапии.

Поскольку формирование всех физиологических ответов реализуется через состояние медиаторных процессов в чувствительных нейронах и зависит от плотности распределения соответствующих рецепторов на чувствительных клетках, то, безусловно, медиаторы, определяющие деполяризующее и гиперполяризующее действие, принимают участие в развитии психомоторного возбуждения. Универсальное действие ГАМК реализуется через ГАМК рецепторы с ассоциированным хлор-ионофорным комплексом. Накопление гиперполяризующего аниона (хлора) в нейроне повышает порог его возбудимости, гиперполяризуя клеточную мембрану при развивающейся деполяризации. К сожалению, последнее неизбежно сказывается и на естественной физиологической активности клеток, что определяет появление соответствующих побочных эффектов. Поскольку производные бензодиазепа в средних дозах не вызывают диссоциации нейрофизиологических процессов, то большинство клеток, находящихся в состоянии фоновой электрической активности, гиперполяризуются, и этот эффект нарастает с увеличением дозы. Седативное действие этих препаратов выражено тем сильнее, чем выше применяемая доза. Для непрямых агонистов ГАМК, к которым относятся производные бензодиазепа, действие сказывается на активности всех физиологических процессов. Диссоциативный эффект все же может проявляться при использовании малых доз — за счет вторичных механизмов вовлечения гетеросинаптических структур в процессы пресинаптического регулирования выброса передатчиков, что может провоцировать активацию и усиление симптомов возбуждения. В диапазоне средних и высоких доз этот феномен не наблюдается.

Наиболее универсальным и надежным эффектом в ряду производных бензодиазепа обладают диазепам и флунитразепам, которые можно вводить внутривенно. Однако отнесением этих средств к препаратам предметно-количественного учета ограничивает их доступность в экстренных ситуациях. Поэтому на практике чаще всего применяется бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (феназепам), у которого показатели фармакокинетики значительно отличаются от диазепама и флунитразепама. Эти отличия негативно сказываются на скорости экстренного действия.

Как отмечалось выше, с ростом дозы «антивозбужденческий эффект» производных бензодиазепа нарастает, но это не способствует его развитию в дальнейшем (рост толерантности). К тому же внезапный обрыв лечения может вызвать феномен «отката» (возобновление симптомов возбуждения), а резкое завершение периода длительного приема при росте толерантности — развитие феномена абстиненции.

1.2. Барбитураты

В последнее время производные барбитуровой кислоты утратили свою актуальность при лечении психомоторного возбуждения (за исключением реанимации), хотя в середине XX века именно эти средства рассматривались в качестве препаратов выбора для лечения острых состояний возбуждения, развивающихся

в структуре эпилептической болезни и резистентной психической патологии. С появлением растворимых лекарственных форм производные барбитуровой кислоты применялись и для купирования эпилептического статуса.

Фармакодинамика барбитуратов максимально близка к таковой производных бензодиазепина, и фактически отличия определяются иным местом связи с ГАМК-А рецептором и ассоциированным хлор-ионофорным комплексом (аллостерическая модуляция). Облегчая связывание ГАМК с рецептором и усиливая хлорный ток, препараты вызывают диффузную гиперполяризацию нейронов, приводя к развитию общей седации и анестезии. В настоящее время тиопентал натрия при длительной внутривенной инфузии применяется как средство купирования эпилептического статуса и психомоторного возбуждения крайней степени выраженности. Однако его назначение ввиду возможного угнетения дыхательного центра допустимо лишь в условиях реанимационного отделения. Гексобарбитал и тиопентал натрия также применяются и в качестве препаратов «вводного наркоза».

Крайне продолжительное время элиминации оральных барбитуратов в определенный период времени вывело их на первую линию назначений при лечении эпилепсии. Однако и здесь через некоторое время препараты утратили свои позиции из-за выраженного эффекта, связанного с угнетением когнитивных способностей, и формирования толерантности.

1.3. Антиконвульсанты

К препаратам, не только снижающим электрическую активность нейронов, но и стабилизирующим их активность, относится группа противоэпилептических средств. В химическом отношении это гетерогенная группа соединений, среди которых единичные представители барбитуратов, бензодиазепинов и ГАМК-потенцирующих препаратов непрямого действия, а также функциональных антагонистов возбуждающих аминокислот. Во многом общей характеристикой фармакодинамического действия этих средств является их свойство модулировать проницаемость ионных каналов для ионов натрия, калия и кальция и, вероятно, через модуляцию клеточного метаболизма — менять механизм трансмембранного перераспределения катионов.

Таким образом, усиление ГАМК-ергических процессов у некоторых препаратов определяет снижение возбудимости нейронов, а модуляция кальциевого и калиевого гомеостаза оказывает стабилизирующее действие на электрическую активность. Нет сомнений в том, что эти препараты уступают производным бензодиазепина в потентности действия и скорости наступления купирующего эффекта, но не вызывают при этом развитие парадоксальных реакций.

Учитывая то, что развитие психомоторного возбуждения требует проведения urgentных действий, препараты, удовлетворяющие этому требованию, должны иметь парентеральную форму введения, а таковых немного. С учетом сказанного выше оптимальным является применение препаратов в максимально разрешенных дозах. Тактика внутривенного введения антиконвульсантов подробно описана в инструкциях к применению препаратов.

Выраженным купирующим эффектом в отношении психомоторного возбуждения (помимо агонистов бензодиазепиновых рецепторов) обладает оксibuтират натрия, ранее с успехом применявшийся для снижения возбуждения преимущественно у пациентов наркологической клиники и в качестве средства базовой анестезии в практике реанимации и анестезиологии.

2. Антипсихотики

Чаще всего в психиатрической практике при остро развившемся возбуждении, наряду с бензодиазепинами, назначают антипсихотики первого поколения (хлорпромазин, зуклопентиксол, галоперидол). Если хлорпромазин оказывает отчетливый эффект при возбуждении практически в рамках любой психической нозологии, то галоперидол эффективен наиболее отчетливо при возбуждении, формирующемся в структуре эндогенной патологии (когда актуальны психотические симптомы, а растущее психомоторное возбуждение напрямую связано с психотической симптоматикой, а не внешними стимулами). Зуклопентиксол в силу широты нейрoхимического действия занимает промежуточное положение между хлорпромазином и галоперидолом, равно эффективно подавляя возбуждение как при аффекте, индуцированном психопродукцией, так и в случаях включения неспецифических механизмов индукции тревожного аффекта. Наличие инъекционных форм этих препаратов существенно облегчает жизнь врачу. Нередко используется комбинированная терапия, когда галоперидол назначают с хлорпромазином, что позволяет снизить риск формирования экстрапирамидных нарушений и получить потенцирование седации, что может требоваться при высокой актуальности психопродукции. Сравнительно редко в «антивозбужденческие коктейли» включают зуклопентиксол, являющийся высокопотентным антипсихотиком широкого спектра нейрoхимического действия.

Среди атипичных антипсихотических препаратов для купирования психомоторного возбуждения чаще всего используется клозапин и его ближайшие аналоги (оланзапин, кветиапин), однако отсутствие инъекционных форм не дает возможности купировать крайнюю степень возбуждения у некомплаентных пациентов с психическими расстройствами.

Таким образом, наличие преимущественно антагонистического действия в отношении дофаминергической передачи более эффективно при вторично возникающем аффекте, индуцированном психопродукцией, тогда как средства широкого нейрoхимического действия более эффективны при первичном аффекте, ассоциированном с экзогенными причинами, снижающими пороги возбудимости ЦНС через адренергические системы.

3. Симпатолитики и препараты, снижающие выброс моноаминов (история и перспективы)

Блокаду постсинаптических рецепторов антипсихотиками следует рассматривать как нефизиологическое явление. Для нейрoхимической и нейрофизиоло-

гической деятельности мозга подобное противоестественно, в отличие от действия препаратов пресинаптического ингибирования. Блокада рецепторов индуцирует механизмы компенсации, не задействованные в рамках естественного ограничения активности медиаторной передачи. Подобного действия лишены препараты из группы центральных симпатолитиков и им подобных.

Родиной применения первого симпатолитика, применявшегося для купирования симптомов психомоторного возбуждения, является Индия. Уже в древних рукописях упомянуто снадобье на основе раувольфии змеиной, способное успокаивать «буйно помешанных» страдальцев. В 50–60-е гг. прошлого века резерпин (алкалоид раувольфии) получил достаточно широкое распространение в практике лечения пациентов с шизофренией (Preskorn S. H., 2007). Однако в последующем перспективы применения препарата были сведены на нет высоким риском формирования побочных эффектов (падение артериального давления и провокация гемодинамических нарушений, а при длительном использовании индукция тяжелой фармакогенной депрессии, терапия которой в реальности представляла большую фармакотерапевтическую проблему, связанную с резистентностью состояния к классическим антидепрессантам). Тем не менее исследование фармакодинамики резерпина дополнительно способствовало разработке антипсихотиков первой генерации.

Общим фармакогенным эффектом препаратов группы симпатолитиков является широкое антимоноаминовое действие, связанное с угнетением выброса медиаторов (из пресинапса в эфферентных отделах мозга — везикулярное истощение). Изучение фармакодинамики резерпина показало, что в основе развития всех его эффектов лежит индуцированная несостоятельность пресинаптических окончаний, содержащих моноамины (Johnson J. M., 1984). Вслед за массивным выбросом моноаминов в первый момент наступает фаза длительного истощения при отсутствии высвобождения медиаторов-моноаминов. В отличие от антипсихотиков, которые прямо блокируют рецепторы к дофамину, серотонину и другим медиаторам, снижение выброса передатчика из пресинаптических окончаний, по сути, моделирует естественный (физиологический) механизм уменьшения выделения медиаторов. Отличный от эффекта прямых антагонистов рецепторов механизм снижения медиации под влиянием «резерпиноподобных» препаратов, центральных симпатолитиков и агонистов/стимуляторов ауторецепторов представляет безусловный интерес и открывает перспективу поиска избирательных функциональных антагонистов моноаминов.

Например, агонист центральных α_2 -адренорецепторов дексмететомидин (похож на клонидин) применяется для купирования состояний психомоторного возбуждения в реаниматологии (Weerink M. A. S. et al., 2017; Almeida M. et al., 2021). К сожалению, выраженные гемодинамические эффекты оригинального препарата при внутривенном введении вносят существенные ограничения в практику ведения пациентов с психическими расстройствами. В настоящее время изучаются лекарственные формы с альтернативным путем введения. В частности, проводятся клинические исследования оценки эффективности и безопас-

ности сублингвальной лекарственной формы дексмететомидина у пациентов с психическими нарушениями (Citrome L. et al., 2022; Preskorn S. H. et al., 2022).

В отличие от дексмететомидина, гуанфацин, действующий подобно клонидину, апробировался в наркологической практике как средство, способствующее стабилизации ремиссий при алкоголизме (Крупницкий Е. М. и др., 2015), а в педиатрии — для борьбы с синдромом двигательной расторможенности и недостаточностью внимания (Bukstein O. G. et al., 2012; Sharma A. et al., 2014). Однако парентеральные формы введения гуанфацина отсутствуют. Применение энтеральных и парентеральных лекарственных форм клонидина в психиатрии ограничено из-за риска развития гемодинамических осложнений, но его использование в наркологической практике доказало свою эффективность.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, на сегодняшний день наиболее актуальными препаратами, применяемыми для купирования психомоторного возбуждения в психиатрии (в том числе в структуре резистентной психической патологии), являются антипсихотические средства и агонисты ГАМК-ергических систем. Перспективные разработки касаются средств, обладающих функциональным и избирательным прямым антагонизмом с катехоламинергическими структурами мозга.

Литература

1. Крупницкий Е. М., Блохина Е. А., Звартау Э. Э. и др. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности комбинированной терапии налтрексоном и гуанфацином для стабилизации ремиссии при опийной наркомании // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (10): 39–46. doi: 10.17116/jnevro201511510139-46.
2. Софронов А. Г., Пашковский В. Э., Добровольская А. Е., Тявокина Е. Ю., Егоров А. Ю. и др. Неотложные состояния в психиатрии: учебно-методическое пособие. СПб.: Изд-во СЗГМУ им. И. И. Мечникова, 2015.
3. Almeida M., Cicolello K., Hanso A., DeCavalcante G., DeOliveira G. S. Treatment of acute agitation associated with excited catatonia using dexmedetomidine: case series and literature review // Prim. Care Companion CNS Disord. 2021 Oct 7; 23 (5): 20cr02899. doi: 10.4088/PCC.20cr02899.
4. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders, 5th edition. Washington (DC): American Psychiatric Publishing, 2013.
5. Anisman H., Merali Z. Anhedonic and anxiogenic effects of cytokine exposure // Adv. Exp. Med. Biol. 1999; 461: 199–233. doi: 10.1007/978-0-585-37970-8_12.
6. Barr J., Fraser G. L., Puntillo K., Ely E. W., Gélinas C. et al. Clinical practice guidelines for the management of pain, agitation, and delirium in adult patients in the intensive care unit // Crit. Care Med. 2013; 41 (1): 263–306. doi:10.1097/CCM.0b013e3182783b72.
7. Bukstein O. G., Head J. Guanfacine ER for the treatment of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder // Expert Opin. Pharmacother. 2012 Oct; 13 (15): 2207–2213. doi: 10.1517/14656566.2012.721778.
8. Citrome L., Preskorn S. H., Lauriello J., Krystal J. H., Kakar R., Finman J., De Vivo M., Yocca F. D., Risinger R., Rajachandran L. Sublingual dexmedetomidine for the treatment of acute agitation in adults with schizophrenia or schizoaffective disorder: A randomized

- placebo-controlled trial // *J. Clin. Psychiatry*. 2022 Oct 3; 83 (6): 22m14447. doi: 10.4088/JCP.22m14447.
9. *Craske M. G., Stein M. B.* Anxiety // *Lancet*. 2016 Dec 17; 388 (10063): 3048–3059. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30381-6.
 10. *Garrido Viñado E., Lizano-Díez I., Roset Arissó P.N., Villagrán Moreno J.M., Mur de Viu Bernad C.* El coste económico de los procedimientos de contención mecánica de origen psiquiátrico en España // *Psiquiatr. Biol*. 2015; 22: 12–16.
 11. *Garriga M., Pacchiarottia I., Kasper S., Zeller S. L., Allen M. H. et al.* Assessment and management of agitation in psychiatry: Expert consensus // *World J. Biol. Psychiatry*. 2016; 17 (2): 86–128. doi: 10.3109/15622975.2015.1132007.
 12. *Hasan A., Falkai P., Wobrock T., Lieberman J., Glenthøj B. et al.* World federation of societies of biological psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia, part 1: Update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J. Biol. Psychiatr*. 2012; 13: 318–378. doi: 10.3109/15622975.2012.696143.
 13. *Klevebrant L., Frick A.* Effects of caffeine on anxiety and panic attacks in patients with panic disorder: A systematic review and meta-analysis // *Gen Hosp. Psychiatry*. 2022 Jan-Feb; 74: 22–31. doi: 10.1016/j.genhosppsych.2021.11.005.
 14. *Lau A., Tymianski M.* Glutamate receptors, neurotoxicity and neurodegeneration // *Pflugers Arch*. 2010 Jul; 460 (2): 525–542. doi: 10.1007/s00424-010-0809-1.
 15. *Martínez-Raga J., Amore M., Di Sciascio G., Florea R. I., Garriga M., Gonzalez G., Kahl K. G., Karlsson P. A., Kuhn J., Margariti M., Pacciardi B., Papageorgiou K., Pompili M., Rivollier F., Royuela Á., Safont G., Scharfetter J., Skagen B., Tajima-Pozo K., Vidailhet P.* 1st International experts' meeting on agitation: Conclusions regarding the current and ideal management paradigm of agitation // *Front Psychiatry*. 2018 Feb 27; 9: 54. doi: 10.3389/fpsy.2018.00054.
 16. *Nakayama S., Kajioka S., Goto K., Takaki M., Liu H. N.* Calcium-associated mechanisms in gut pacemaker activity // *J. Cell Mol. Med*. 2007 Sep-Oct; 11 (5): 958–968. doi: 10.1111/j.1582-4934.2007.00107.x.
 17. *Olney J. W., Farber N. B.* NMDA antagonists as neurotherapeutic drugs, psychotogens, neurotoxins, and research tools for studying schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 1995 Dec; 13 (4): 335–345. doi: 10.1016/0893-133X(95)00079-S.
 18. *Petrie G. N., Nastase A. S., Aukema R. J., Hill M. N.* Endocannabinoids, cannabinoids and the regulation of anxiety // *Neuropharmacology*. 2021 Sep 1; 195: 108626. doi: 10.1016/j.neuropharm.2021.108626.
 19. *Pompili M., Ducci G., Galluzzo A., Rosso G., Palumbo C., De Berardis D.* The management of psychomotor agitation associated with schizophrenia or bipolar disorder: A brief review // *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2021; 18: 4368. doi: 10.3390/ijerph18084368.
 20. *Preskorn S. H., Zeller S., Citrome L., Finman J., Goldberg J. F., Fava M., Kakar R., De Vivo M., Yocca F. D., Risinger R.* Effect of sublingual dexmedetomidine vs placebo on acute agitation associated with bipolar disorder: A randomized clinical trial // *JAMA*. 2022 Feb 22; 327 (8): 727–736. doi: 10.1001/jama.2022.0799.
 21. *Sallard E., Letourneur D., Legendre P.* Electrophysiology of ionotropic GABA receptors // *Cell Mol. Life Sci*. 2021 Jul; 78 (13): 5341–5370. doi: 10.1007/s00018-021-03846-2.
 22. *San L., Marksteiner J., Zwanzger P., Figuero M. A., Romero F. T. et al.* State of acute agitation at psychiatric emergencies in Europe: The STAGE study // *Clin. Pract. Epidemiol. Ment. Health*. 2016; 12: 75–86. doi: 10.2174/1745017901612010075.
 23. *Sharma A., Couture J.* A review of the pathophysiology, etiology, and treatment of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) // *Ann. Pharmacother*. 2014 Feb; 48 (2): 209–225. doi: 10.1177/1060028013510699.

24. *He L., He T., Farrar S., Ji L., Liu T., Ma X.* Antioxidants Maintain Cellular Redox Homeostasis by Elimination of Reactive Oxygen Species // *Cell Physiol. Biochem.* 2017; 44 (2): 532–553. doi: 10.1159/000485089.
25. *Tam S. W., Worcel M., Wyllie M.* Yohimbine: a clinical review // *Pharmacol. Ther.* 2001 Sep; 91 (3): 215–43. doi: 10.1016/s0163-7258(01)00156-5.
26. *Tritsch N. X., Granger A. J., Sabatini B. L.* Mechanisms and functions of GABA co-release // *Nat. Rev. Neurosci.* 2016 Mar; 17 (3): 139–145. doi: 10.1038/nrn.2015.21.
27. *Valko M., Morris H., Cronin M. T.* Metals, toxicity and oxidative stress // *Curr. Med. Chem.* 2005; 12 (10): 1161–1208. doi: 10.2174/0929867053764635.
28. *Weerink M. A. S., Struys M. M. R. F., Hannivoort L. N., Barends C. R. M., Absalom A. R., Colin P.* Clinical Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Dexmedetomidine // *Clin. Pharmacokinet.* 2017 Aug; 56 (8): 893–913. doi: 10.1007/s40262-017-0507-7.
29. *Xu B., Sai N., Gilliham M.* The emerging role of GABA as a transport regulator and physiological signal // *Plant. Physiol.* 2021 Dec 4; 187 (4): 2005–2016. doi: 10.1093/plphys/kiab347.

Терапевтическая резистентность в клинике непсихотических расстройств шизофренического спектра

А. П. Коцюбинский, Б. Г. Бутома, Ю. В. Исаенко, А. А. Степанова

ВВЕДЕНИЕ

Проблема резистентности при терапии расстройств шизофренического спектра сама по себе небезосновательно является одной из наиболее обсуждаемых в научных кругах [1–5], однако еще более сложным видится вопрос резистентности при терапии непсихотических расстройств шизофренического спектра в силу его малой освещенности в литературе. Принципиальная общность этиопатогенетических механизмов в развитии всех расстройств шизофренического спектра делает правомочным рассмотрение и различий формирования резистентности у этих пациентов применительно ко всем расстройствам шизофренического спектра, в том числе — непсихотическим психическим расстройствам. В связи с многообразием гипотетических механизмов, касающихся этиологии и патогенеза расстройств шизофренического спектра (объединяемых концепцией о биопсихосоциальной сущности психических расстройств), не до конца изученными остаются причины возникновения и условия развития терапевтической резистентности и роли адаптационно-компенсаторного потенциала — объема адаптационно-компенсаторных возможностей, имеющих у конкретного индивидуума, который позволяет организму вступать в эффективное взаимодействие с медикаментозной терапией, а пациенту — приспособливаться к изменяющимся (в том числе стрессорным) условиям внешней среды. При этом предполагается, что формирование истинной терапевтической резистентности во многом связано с преморбидными особенностями биологического адаптационно-компенсаторного потенциала, оказывающегося недостаточным для эффективного взаимодействия с используемыми медикаментозными препаратами; первичной псевдорезистентности — с влиянием на биологический адаптационно-компенсаторный потенциал морбидных (в том числе связанных с неправильной терапией) факторов, а вторичной псевдорезистентности — со структурными особенностями психологического и социального адаптационно-компенсаторного потенциалов. Это определяет необходимость дифференцированного терапевтического подхода, который, в зависимости от характера резистентности, отличается разным удельным весом медикаментозных, психотерапевтических и социотерапевтических компонентов комплексного лечения.

Понятие терапевтической резистентности

Актуальность изучения проблемы терапевтической резистентности связана с тем, что значительный прогресс, достигнутый на протяжении последних десятилетий в области лечения психических расстройств, во многом нивелируется

высокой распространенностью такого феномена лечебного процесса, как проявления терапевтической резистентности. По современным оценкам, количество больных шизофренического спектра с терапевтически резистентной формой заболеваний колеблется от 30 до 50% [6, 7, 80].

Высокая распространенность терапевтически резистентных форм среди больных шизофренического спектра не только затрудняет курс психофармакологического лечения, но и ухудшает социально-экономическое положение таких больных [8]. Кроме того, пациенты с резистентными к лечению расстройствам шизофренического спектра склонны к длительным госпитализациям, что приводит к более высокому финансовому бремени из-за более дорогой терапии, более высоких затрат на социальные услуги и выплат по инвалидности [9].

В последнее время большинство авторов под терапевтической резистентностью подразумевают отсутствие ожидаемого (прогнозируемого) лечебного эффекта при применении прежде всего адекватной психофармакотерапии [6] или незначительное снижение тяжести продуктивных расстройств вплоть до полного отсутствия положительной динамики в состоянии больного после последовательного лечения двумя нейролептиками различных фармакологических групп в течение 6–8 недель в среднетерапевтических или максимально допустимых дозах [10]. При этом, согласно существующим критериям, ответ на терапию считается удовлетворительным, если происходит редукция симптоматики, оцениваемая по шкалам BPRS или PANSS на 20% или 25% соответственно [11, 12].

Однако известно, что данные шкалы в первую очередь ориентированы на оценку позитивной симптоматики *психотического* уровня выраженности, оставляя вне рассмотрения *непсихотический* уровень выраженности психопатологии. В результате в последнем случае, как правило, недоучитываются либо вовсе остаются без внимания показатели выраженности непсихотической позитивной и негрубо выраженной негативной симптоматики, которая зачастую является определяющим симптомом для расстройств шизофренического спектра.

Терапевтическая резистентность диагностируется при отсутствии уменьшения выраженности психопатологической симптоматики и/или иных ключевых симптомов на фоне терапии двумя антипсихотиками различных химических классов (как минимум один из антипсихотиков должен быть антипсихотиком второго поколения) в рекомендуемых терапевтических дозировках на протяжении как минимум 6–8 недель каждым препаратом [13].

Понятие об истинной резистентности

Истинная резистентность обусловлена преморбидными (биологическими и генетическими) факторами, обуславливающими низкую чувствительность к лекарственным средствам. Представление об истинной резистентности связано с учетом соблюдения следующих диагностических и терапевтических параметров: 1) назначение лечения в соответствии с принятыми клиническими показаниями, т. е. дифференцированный подход на основе правильной клинической

диагностики и применение эффективной дозировки назначаемого психотропного средства; 2) соблюдение достаточной длительности курса терапии; 3) данные о неэффективности не менее 2 последовательных курсов терапии, адекватной по клиническим показаниям и длительности использования неодинаковых по механизму действия препаратов; 4) особенности структуры и глубины выраженности некоторых вариантов «синергично сцепленных»-dimensionalных характеристик текущего психического расстройства.

К факторам, связанными с истинной резистентностью, можно отнести:

1. Более ранний возраст возникновения психоза [14, 15].

2. Длительный период отсутствия лечения психоза [14].

3. Антипсихотическую полипрагмазию в период лечения [15].

4. Коморбидность [15]. Согласно современным представлениям под коморбидностью понимают наличие у пациента не менее двух расстройств, каждое из которых может считаться самостоятельным и диагностироваться независимо от другого [16]. В рамках соматической коморбидности многими авторами наиболее часто называются сердечно-сосудистая патология, сахарный диабет и ожирение [17–19]. Так, A. Bruno, A. Mattei, F. Arnone et al. [20] указывают, что практически 54,4% пациентов с психическими расстройствами имеют хотя бы один коморбидный «психиатрический» или «соматический» диагноз. Пациенты с терапевтически резистентными расстройствами шизофренического спектра, которые были госпитализированы в учреждения более двух раз, имели значительно более высокую психиатрическую (3.0 vs 1.9) и соматическую коморбидность (2.2 vs 1.6) по сравнению с пациентами, у которых имелась однократная госпитализация [2].

5. Изменение отдельных показателей воспалительного и иммунного ответа. Некоторые авторы предполагают, что терапевтическая резистентность может быть взаимосвязана с высокими уровнями рецепторов фактора некроза опухоли (TNF, англ.) (sTNF-R1 и sTNF-R2) и хемокина CCL2 [21, 84]. Кроме того, у пациентов выявлялся увеличенный уровень моноцитарного хемотаксического белка-1 (MCP-1/CCL2), макрофагального воспалительного белка-1 β (MIP-1 β /CCL4), эотаксина-1 (CCL11), тимусом и активацией регулируемого хемокина (TARC — thymus- and activation-regulated chemokine) или (CCL17) и макрофаг-производного хемокина (MDC/CCL22) [21, 22].

6. Мужской пол [14]. Мужской пол является одним из наиболее документированных факторов риска резистентности и плохого прогноза при расстройствах шизофренического спектра [23, 81–83].

Понятие о псевдорезистентности

Псевдорезистентность, которую целесообразно разделить на первичную и вторичную, в значительной степени связана не с преморбидными биологическими факторами.

Первичная псевдорезистентность обусловлена преимущественно морбидными факторами (в том числе — длительностью заболевания), включая отсут-

ствии эффекта в связи с неправильной диагностикой и неадекватностью или погрешностями в терапии.

К факторам, связанным с первичной псевдорезистентностью, можно отнести:

1. Некоторые психопатологические особенности психического статуса пациентов. В настоящее время все большим количеством исследователей признаются ограниченные возможности психофармакотерапии в отношении негативных симптомов, когнитивных нарушений, а также диссоциативных и личностных нарушений [24, 25].

2. Неадекватно проводимую терапию, в том числе обусловленную ошибками в диагностике (несоблюдение длительности и режима дозирования), в результате чего сохраняющаяся стойкость симптомов вызывается факторами, которые создают впечатление резистентности к лечению, когда на самом деле малая терапевтическая эффективность является результатом отсутствия адекватного лечения.

3. Развитие так называемого феномена адаптации к психофармакотерапии, особенно при ее шаблонном применении: длительное шаблонное применение антипсихотиков может вызывать сверхчувствительность двигательной системы (увеличение постсинаптической плотности D2-рецепторов), что, возможно, вызывает не только поздние дистонии, но и толерантность к антипсихотикам в целом [26, 27].

4. Привходящие факторы, снижающие эффективность лечения, — например, курение табака и одновременное применение других психиатрических/непсихиатрических препаратов, которые действуют как индукторы ферментов CYP450 в печени, что приводит к усиленному расщеплению лекарственных препаратов, метаболизируемых этими ферментами. Существуют убедительные доказательства того, что курение табака вызывает индукцию ферментной системы цитохрома P450 (CYP) 1A2 в печени, являющейся основным путем метаболизма таких антипсихотических препаратов, как галоперидол, хлорпромазин, оланзапин и клозапин [28].

Вторичная псевдорезистентность обусловлена преимущественно недостаточностью защитных психологических адаптационно-компенсаторных образований (копинга, психологической защиты, субъективной концепции morbидности).

К факторам, связанными с вторичной псевдорезистентностью, можно отнести, наряду с клиническими особенностями психического состояния пациента (уровень критики и особенности отношения пациента к болезни), также субъективное его отношение к терапии (побочные явления, профиль безопасности выбранного препарата, удобство приема и дозирования, полипрагмазия), микросоциальные (заинтересованность родных в успехе лечения, их вовлеченность в лечебный процесс, отношение родственников к побочным эффектам, принятие болезни) [29] и психологические (отсутствие у пациента мотивации на социальную адаптацию, выраженная самостигматизация, снижение качества жизни) особенности, приводящие в совокупности к нарушению режима терапии вплоть до

полного отказа от нее (нонкомплаенс, отсутствие терапевтического сотрудничества). При исследовании проблемы отказа от терапевтического сотрудничества становится очевидной очень высокая распространенность этого явления, которая, по разным оценкам [30, 31], составляет 10–90% (в среднем 50%).

Алгоритм клинической оценки терапевтической резистентности и псевдорезистентности у больных с непсихотическими аутохтонными расстройствами шизофренического спектра

На основе предложенного метода определения отсутствия ответа на лечение при психическом заболевании («Алгоритм оценки отсутствия ответа на лечение при психическом заболевании» [4]) был разработан «Алгоритм клинической оценки типа терапевтической резистентности», модифицированный для применения у больных с аутохтонными непсихотическими психическими расстройствами шизофренического спектра (рис. 1).

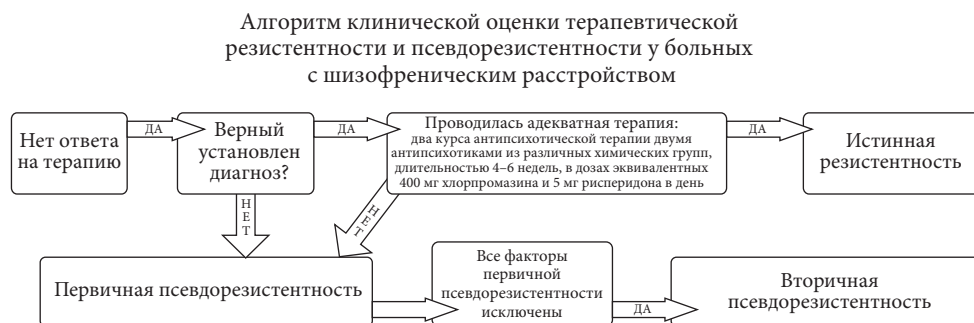


Рис. 1. Алгоритм дифференцированного рассмотрения истинной резистентности и псевдорезистентности (первичной и вторичной) у больных шизофреническим расстройством

При первичной псевдорезистентности в первую очередь должен быть верифицирован диагноз и соблюдаться правила назначения терапии (выбор препарата и терапевтическая дозировка, экспозиция не менее 4–6 недель), а также оцениваться факторы, влияющие на фармакокинетику препаратов: такие, как возможные лекарственные взаимодействия, сопутствующие заболевания печени, курение и т. д.

Предлагаемый алгоритм оценки терапевтической резистентности подразумевает порядок действий, выполняемый врачом, для определения этиологии терапевтической резистентности. Результатом использования технологии является дифференциация истинной резистентности и псевдорезистентности (первичной и вторичной). Структура алгоритма заключается в следующем (рис. 1):

Пункт 1. «Нет ответа на терапию»: ДА.

Пункт 2. «Верный ли установлен диагноз?»: ДА/НЕТ.

Если НЕТ, то — первичная псевдорезистентность. Если ДА, то переход к пункту 3.

Пункт 3. «Проводилась ли адекватная терапия?»: ДА/НЕТ.

Если НЕТ, то — первичная псевдорезистентность. Если ДА, то — истинная резистентность.

Если установлена истинная резистентность, то диагностический поиск завершен.

Если предполагается установление первичной псевдорезистентности, то переход к пункту 4.

Пункт 4. «Все ли факторы первичной псевдорезистентности исключены?»: ДА/НЕТ.

Если ДА, то — вторичная псевдорезистентность. Если НЕТ — переход к пункту 2 с целью исключения/подтверждения наличия факторов, обуславливающих первичную псевдорезистентность.

Метод определения истинной терапевтической резистентности и псевдорезистентности (первичной и вторичной) у больных с аутохтонными непсихотическими расстройствами шизофренического спектра, основанный на использовании алгоритма ее клинической диагностики и оценки, в отличие от известного алгоритма для психотических форм шизофрении, более специфичен, является единственным инструментом для оценки терапевтической резистентности у пациентов с аутохтонными непсихотическими психическими расстройствами шизофренического спектра и позволяет:

а) объективизировать сведения об истинной и псевдорезистентности (первичной и вторичной);

б) констатировать, что только многокомпонентный анализ как клинико-биологических, так и социально-психологических данных имеет несомненный шанс найти необходимые основания для разработки конкретных дифференцированных терапевтических воздействий, направленных на преодоление различных проявлений терапевтической резистентности/псевдорезистентности;

в) считать целесообразным проведение персонализированно-медикаментозной терапии и личностно-ориентированной психотерапии как при истинной, так и при псевдорезистентности (первичной и вторичной) при условии, что удельный вес медикаментозно-психотерапевтических компонентов, в зависимости от этиологии резистентности/псевдорезистентности, будет различным;

г) определить необходимые основания для разработки конкретных терапевтических воздействий для преодоления терапевтической резистентности.

Иными словами, использование алгоритма на практике позволит врачам, следуя вышеуказанной последовательности действий, с большей точностью определять этиологию терапевтической резистентности, что в свою очередь может повысить эффективность лечения.

Преодоление терапевтической резистентности

Методы преодоления истинной терапевтической резистентности

В качестве возможных стратегий преодоления истинной терапевтической резистентности рассматриваются:

- применение клозапина;
- использование высоких и сверхвысоких доз;
- комбинированная терапия нейролептиками;
- сочетание нейролептика с другими психофармакологическими средствами (стратегия аугментации);
- электросудорожная терапия;
- другие дополнительные «шоковые» воздействия (отмена лекарств, зигзаги);
- различные нефармакологические методы.

Клозапин в качестве препарата первого выбора при расстройствах шизофренического спектра рекомендуется при указаниях на терапевтическую резистентность [32–39].

У пациентов с терапевтически резистентными расстройствами шизофренического спектра рекомендуется целевая дозировка клозапина в диапазоне 100–900 мг/сут. [40–43]. Следует учитывать, что пациенты, получающие терапию клозапином, требуют контроля гематологических и кардиологических побочных эффектов, а также изменений на электроэнцефалограмме (снижение порога судорожной активности).

Считалось, что использование высоких и сверхвысоких доз позволяет преодолеть резистентность к лечению, однако последние данные не столь убедительны. Результаты сравнительных исследований применения средних и высоких дозировок традиционных антипсихотических препаратов свидетельствуют о равной эффективности обоих вариантов терапии [44]. Однако есть данные о пользе применения сверхвысоких дозировок антипсихотических препаратов [45, 46]. Вероятно, важную роль в успехе такой терапии играет ее длительность. Г. Я. Авруцкий подчеркивал, что преодоление резистентности при применении высоких доз традиционных нейролептиков возможно только при долгосрочном лечении и при удовлетворительной переносимости.

Достаточно эффективной противорезистентной стратегией является комбинированная терапия нейролептиками. Комбинирование клозапина с другим антипсихотиками второго и третьего поколения (предпочтительно рисперидоном, арипипразолом или брекспипразолом) у пациентов с терапевтически резистентными расстройствами шизофренического спектра рекомендуется при недостаточной эффективности монотерапии клозапином [32, 40, 42, 47, 48, 85, 86].

Возможность такого комбинированного применения клозапина с антипсихотиками второго и третьего поколений обусловлена различными фармакодинамическими профилями, которые являются взаимодополняющими [49, 50].

Кроме того, по-видимому, не существует существенных взаимодействий между арипипразолом и клозапином на фармакокинетическом уровне, поскольку

первый препарат метаболизируется изоферментами CYP2D6 и CYP 3A4, цитохрома P450, в то время как клозапин — CYP1A2 [49, 51]. Эффективность применения комбинации как пероральной, так и пролонгированной инъекционной формы арипипразола (арипипразол-лауроксил — препарат пролонгированного действия, применяемый для лечения расстройств шизофренического спектра у взрослых [52, 53]) с клозапином была продемонстрирована во многих исследованиях [54–57]. В работе J. Masopust, I. Tůma, J. Libiger [58] отмечено, что добавление арипипразола к лечению снижает метаболические побочные эффекты, вызванные применением клозапина.

Эффективным является также комбинированное применение карипразина и клозапина. Хороший метаболический профиль карипразина очень важен при добавлении к клозапину, препарату, связанному с хорошо известными отрицательными липидными и гликемическими метаболическими эффектами. Указанная комбинация может дать возможность снижения дозы второго антипсихотика [59, 60]. В работе J. D. Duque-Yemal, J. C. Avila [61] описан положительный результат при переходе с клозапина на карипразин из-за возникновения серьезных побочных эффектов при лечении клозапином.

В ряде случаев, особенно если состояние больного определяется синдромом сложной структуры, сочетание нескольких нейролептиков может быть полезно для расширения спектра психотропной активности лекарственного воздействия.

Одним из методов преодоления терапевтической резистентности может быть аугментация иммуномодуляторами, например, такими как левомизол (декарис), который вводят по 150 мг два раза в неделю. По данным Т. П. Ветлугиной с соавторами (2013) [62] преодоление терапевтической резистентности с редукцией психопатологической симптоматики наблюдается у 61–73% больных, получавших тимоген.

Эффективной оказалась аугментация иммуностропным препаратом циклофероном и детоксицирующим средством реамбирином [63]. Возможно использование антиоксидантов (витамин Е, мексидол, олифен и др.).

У больных с расстройствами шизофренического спектра непсихотического уровня, резистентных к лечению нейролептиками, в качестве альтернативного метода используется электросудорожная терапия. Наилучшие результаты достигаются у пациентов, у которых наряду с типичными проявлениями расстройств шизофренического спектра ярко выражена аффективная симптоматика. Применение электросудорожной терапии особенно оправдано при резистентности больных к клозапину или при устойчивости к лечению традиционными нейролептиками и непереносимости клозапина.

Кроме того, с учетом ключевых симптомов, эффективными могут быть комбинированная терапия антипсихотиками с электросудорожной терапией, а также применение трансмагнитной стимуляции [64–70].

Применяются и нефармакологические методы преодоления истинной терапевтической резистентности (гемосорбция, плазмаферез, ультрафиолетовое и лазерное облучение крови, магнитотерапия, иглорефлексотерапия, гипербари-

ческая оксигенация и адаптация к периодической гипоксии, разгрузочная диетическая терапия и др.) [71].

Алгоритм действий врача в случае выявления истинной резистентности сводится к комбинированному назначению нескольких традиционных и атипичных нейролептиков с использованием стратегий аугментации и последующим переходом к терапии клозапином, в том числе в комбинации с арипипразолом или рисперидоном, а при неэффективности рассматривается вопрос о назначении электросудорожной терапии.

Методы преодоления первичной псевдорезистентности

1. Верифицировать диагноз.

2. Оценить адекватность нейролептической монотерапии, с учетом того, что для преодоления резистентности необходимо назначение высокопотентного нейролептика в достаточной дозе, на длительное время, с учетом профиля его психотропной активности.

Смена препарата у пациентов с расстройствами шизофренического спектра рекомендуется только после того, как терапия настоящим антипсихотиком в случае хорошей переносимости была проведена в течение как минимум 4–6 недель в оптимальной терапевтической дозировке [32, 40, 72, 73].

3. Исключить возможность несоблюдения больным медицинских рекомендаций.

4. Исключить возможность неблагоприятных лекарственных взаимодействий, снижающих эффективность лечения.

Методы преодоления вторичной псевдорезистентности

Для преодоления вторичной псевдорезистентности необходимо установление комплаенса и проведение психотерапевтических и социотерапевтических мероприятий с целью десамостигматизации и формирования защитных психологических адаптационных механизмов. Среди психотерапевтических методов преодоления вторичной резистентности некоторыми авторами отмечается положительный эффект когнитивно-поведенческой терапии [74–78]. Однако, как отмечает в своем обзоре А. Serpälä с соавторами [78], работ, посвященных эффективности психотерапевтических методов у больных с расстройствами шизофренического спектра, резистентных к терапии, крайне мало. При обширном анализе литературы ими было найдено всего 11 работ, а посвященных анализу социотерапевтических мероприятий — всего одна [79].

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Анализ истинной резистентности и псевдорезистентности у больных с непсихотическими аутохтонными психическими расстройствами шизофренического спектра показывает существенную неоднородность в описаниях и факторах, определяющих этот феномен. Отчасти это вызвано различием диагностических

подходов психиатрических школ, что можно проиллюстрировать выделением самого диагноза шизотипического расстройства *sui generis* (а не шизотипического расстройства личности) как непсихотической формы шизофренического спектра; более того, само понятие терапевтической резистентности, как мы писали выше, в большинстве случаев рассматривается применительно к психотическим формам болезни, оставляя вне рассмотрения непсихотические расстройства шизофренического спектра.

Мы предлагаем, выделяя истинную резистентность и разделяя псевдорезистентность на первичную и вторичную, применительно к пациентам с непсихотическими расстройствами шизофренического спектра сосредоточить внимание на исследовании вторичной, на которую заметное влияние оказывают те личностные, микро- и макросоциальные факторы, которые всегда требуют больших усилий для их тщательного изучения и еще более — для качественного описания и систематизации в связи с высокой субъективностью данных, получаемых при таком анализе. Очевидно, что не существует какого-либо диагностического инструмента, который позволил бы с какой-то объективностью подойти к выявлению тех личностных, микро- и макросоциальных факторов и/или критериев, которые определяют вторичную псевдорезистентность, работа над которыми необходима для построения успешных терапевтических мероприятий.

На основе предложенного метода определения отсутствия ответа на лечение при психическом заболевании («Алгоритм оценки отсутствия ответа на лечение при психическом заболевании» [4]) был разработан «Алгоритм клинической оценки типа терапевтической резистентности», модифицированный для применения у больных с аутохтонными непсихотическими психическими расстройствами. Мы предлагаем рассматривать данный алгоритм как один из возможных инструментов для достижения вышеуказанных целей.

Литература

1. *Вовин Р.Я., Аксенова И. О. и др.* Проблема хронизации психозов и преодоление терапевтической резистентности (на модели депрессивных состояний) // Фармакотерапевтические основы реабилитации психически больных / под ред. Р.Я. Вовина, Г.Е. Кюне. М.: Медицина, 1981: 151–181.
2. *Correll C. U., Brevig T., Brain C.* Exploration of Treatment-Resistant Schizophrenia Subtypes Based on a Survey of 204 US Psychiatrists // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2019; 15: 3461–3473.
3. *Dammar M.* Treatment-Resistant Schizophrenia: Prevalence and Risk Factors / R. Woolfolk, L. Allen (Eds.) *Mental Disorders — Theoretical and Empirical Perspectives* // *Intech. Open science.* 2013: 418. <https://doi.org/10.5772/46217>.
4. *Howes O. D., Thase M. E., Pillingner T.* Treatment resistance in psychiatry: state of the art and new directions // *Mol. Psychiatry.* 2022; 27 (1): 58–72. doi:10.1038/s41380-021-01200-3.
5. *Mizuno Y., McCutcheon R. A., Brugger S. P., Howes O. D.* Heterogeneity and efficacy of antipsychotic treatment for schizophrenia with or without treatment resistance: a meta-analysis // *Neuropsychopharmacology.* 2020; 45: 622–31. <https://doi.org/10.1038/s41386-019-0577-3>.
6. *Мосолов С. Н.* Резистентность к психофармакотерапии и методы ее преодоления // *Психиатрия и психофармакотерапия.* 2002; 4 (4): 132–136.

7. *Мазо Г.Э., Рукавишников Г.В., Кибитов А. О.* Терапевтическая резистентность при депрессии с позиции генетики и фармакогенетики // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В.М. Бехтерева.* 2019; 4 (1): 43–47.
8. *Miyamoto S., Miyake N., Jarskog L. F., Fleischhacker W. W., Lieberman J. A.* Pharmacological treatment of schizophrenia: a critical review of the pharmacology and clinical effects of current and future therapeutic agents // *Mol. Psychiatry.* 2012; 7 (12): 1206–1227.
9. *Citrome L., Kamat S. A., Sapin C., Baker R. A., Eramo A., Ortendahl J., Gutierrez B., Hansen K., Bentley T. G.* Cost-effectiveness of aripiprazole once-monthly compared with paliperidone palmitate once-monthly injectable for the treatment of schizophrenia in the United States // *J. Med. Econ.* 2014; 17 (8): 567–76.
10. *Keepers G. A., Fochtmann L. J., Anzia J. M. et al.* The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia (Systematic Review) // *Am. J. Psychiatry.* 2020 Sep 1; 177 (9): 868–872.
11. *Kinon B. J., Chen L., Ascher-Svanum H. et al.* Early response to antipsychotic drug therapy as a clinical marker of subsequent response in the treatment of schizophrenia // *Neuropsychopharmacology.* 2010; 35 (2): 581–590. doi: 10.1038/npp.2009.164.
12. *Howes O. D., McCutcheon R., Agid O., de Bartolomeis A. et al.* Treatment-Resistant Schizophrenia: Treatment Response and Resistance in Psychosis (TRRIP) Working Group Consensus Guidelines on Diagnosis and Terminology // *Am. J. Psychiatry.* 2017; 174 (3): 216–229. doi: 10.1176/appi.ajp.2016.16050503.
13. *Мосолов С. Н., Цукарзи Э.Э., Алфимов П. В.* Алгоритмы биологической терапии шизофрении // *Современная терапия психических расстройств.* 2014; 1: 27–36.
14. *Kinon B. J.* The Group of Treatment Resistant Schizophrenias // *Front Psychiatry.* 2019 Jan 30; 9: 757. doi: 10.3389/fpsy.2018.00757.
15. *Smart S. E., Kępińska A. P., Murray R. M., MacCabe J. H.* Predictors of treatment resistant schizophrenia: a systematic review of prospective observational studies // *Psychol. Med.* 2021 Jan; 51 (1): 44–53. doi: 10.1017/S0033291719002083.
16. *Klerman G. L.* Approaches to the phenomena of comorbidity // *Comorbidity of mood and anxiety disorders.* 1990; 13–37. American Psychiatric Association.
17. *De Hert M., Dekker J. M., Wood D. et al.* Cardiovascular disease and diabetes in people with severe mental illness position statement from the European Psychiatric Association (EPA), supported by the European Association for the Study of Diabetes (EASD) and the European Society of Cardiology (ESC) // *Eur. Psychiatry* 2009 Sep; 24 (6): 412–424.
18. *Dieset I., Andreassen O. A., Haukvik U. K.* Somatic Comorbidity in Schizophrenia: Some Possible Biological Mechanisms Across the Life Span // *Schizophr. Bull.* 2016 Nov; 42 (6): 1316–1319. doi: 10.1093/schbul/sbw028.
19. *Kohn L., Christiaens W., Detraux J., De Lepeleire J. et al.* Barriers to Somatic Health Care for Persons with Severe Mental Illness in Belgium: A Qualitative Study of Patients' and Healthcare Professionals' Perspectives // *Frontiers in Psychiatry.* 2022; 12: 1–11. doi: 10.3389/fpsy.2021.79853.
20. *Bruno A., Mattei A., Arnone F. et al.* Lifetime Psychiatric Comorbidity and Diagnostic Trajectories in an Italian Psychiatric Sample // *Clinical Neuropsychiatry.* 2020; 17 (5): 263–270. doi: 10.36131/cnforitieditore20200501.
21. *Miller B. J., Buckley P., Seabolt W., Mellor A., Kirkpatrick B.* Meta-analysis of cytokine alterations in schizophrenia: clinical status and antipsychotic effects // *Biol. Psychiatry,* 2013; 70: 663–671.
22. *Hong S., Lee E. E., Martin A. S. et al.* Abnormalities in chemokine levels in schizophrenia and their clinical correlates // *Schizophr. Res.* 2017; 181: 63–69. doi: 10.1016/j.schres.2016.09.019.
23. *Leung A., Chue P.* Sex differences in schizophrenia, a review of the literature // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 2000 Suppl; 101 (401): 3–38.

24. *Медведев В. Э., Фролова В. И., Гушанская Е. В., Тер-Исраелян А. Ю.* Аугментация антипсихотической терапии при шизофрении D-, L-гопантеновой кислотой // Журнал неврологии и психиатрии. 2015; 115 (8): 28–34.
25. *Касимова Р. М., Гуляева И. Л.* Роль эстрогена в патофизиологии и лечении шизофрении // Международный студенческий научный вестник. 2018: 4–2. <https://eduherald.ru/ru/article/view?id=18510> (дата обращения: 20.03.2022).
26. *Карлсон А., Лекрубье И.* Дофаминовая теория патогенеза шизофрении: руководство для врачей / под ред. С. Н. Мосолова. Лондон: Francis & Taylor, 2004. 168 с.
27. *Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Капилетти С. Г.* Антипсихотическая фармакотерапия шизофрении: от научных данных к клиническим рекомендациям // Биологические методы терапии психических расстройств: доказательная медицина — клинической практике. М.: Социально-политическая мысль, 2012: 11–61.
28. *George T. P., Vessicchio J. C., Termine A. et al.* Effects of smoking abstinence on visuospatial (working memory function in schizophrenia // *Neuropsychopharmacology*. 2002; 26 (1): 75–85.
29. *Данилов Д. С.* Терапевтическое сотрудничество больных шизофренией и врача (значение для эффективности лечения, механизмы формирования и методы коррекции) // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2011; 3 (2): 17–24. <https://doi.org/10.14412/2074-2711-2011-142>.
30. *Прощенко И. В.* Комплексное исследование больных параноидной формой шизофрении (клинико-социальные, патохимические и терапевтические аспекты). Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2008. 20 с.
31. *Lehman A. F., Lieberman J. A., Dixon L. B. et al.* Practice guideline for the treatment of patients with schizophrenia, second edition // *Am. J. Psychiatry*. 2004 Feb; 161 (2 Suppl): 1–56.
32. *Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э.* Психофармакотерапия шизофрении // Психиатрия: национальное руководство / под ред. Н. Г. Незнанова, Ю. А. Александровского. М.: Гэотар-медиа, 2018: 299–328.
33. *Филилеева О. В., Мосолов С. Н.* Эквивалентные дозировки антипсихотических препаратов // Современная терапия психических расстройств. 2019; 3: 36. doi: 10.21265/PSYPH.2019.49.35981.
34. *Фалкаи П., Воброк Т., Либерман Д. с соавт.* Рекомендации Всемирной федерации обществ биологической психиатрии по биологической терапии шизофрении. Часть 1. Лечение острого периода шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2011; 1: 5–25.
35. *Hasan A., Falkai P., Wobrock T. et al.* World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) Guidelines for Biological Treatment of Schizophrenia. Part 1: update 2012 on the acute treatment of schizophrenia and the management of treatment resistance // *World J. Biol. Psychiatry*. 2012; 13 (5): 318–378.
36. *Хасан А., Фалкаи П., Воброк Т. с соавт.* Руководство по биологической терапии шизофрении Всемирной федерации обществ биологической психиатрии (W SBP). Часть 1. Терапия острого приступа шизофрении и терапевтически резистентных случаев // Современная терапия психических расстройств. Тематический выпуск 1. 2014: 3–40.
37. *Tandon R., Moller H. J., Belmaker R. H. et al.* World Psychiatry Association Pharmacopsychiatry Section statement on comparative effectiveness of antipsychotics in the treatment of schizophrenia // *Schizophr. Res.* 2008; 100: 20–38.
38. *Huhn M., Nikolakopoulou A., Schneider-Thoma J. et al.* Comparative Efficacy and Tolerability of 32 Oral Antipsychotics for the Acute Treatment of Adults with Multi-Episode Schizophrenia: A Systematic Review and Network Meta-Analysis // *Lancet*. 2019; 394: 939–951. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)31135-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(19)31135-3).
39. *Kane J., Honigfeld G., Singer J., Meltzer H.* Clozapine for the treatment-resistant schizophrenic // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1988 Sep; 45 (9): 789–796. doi: 10.1001/archpsyc.1988.01800330013001.

40. Мосолов С. Н., Цукарзи Э. Э., Алфимов П. В. Алгоритмы биологической терапии шизофрении // Современная терапия психических расстройств. 2014; 1: 27–36.
41. Hong C. J., Chen J. Y., Sim C. B. A double-blind comparative study of clozapine versus chlorpromazine on Chinese patients with treatment-refractory schizophrenia // International clinical psychopharmacology. 1997.
42. Rabinowitz J., Levine S., Barkai O. et al. Dropout Rates in Randomized Clinical Trials of Antipsychotics: A Meta-analysis Comparing First- and Second-Generation Drugs and 49 an Examination of the Role of Trial Design Features // Schizophrenia Bulletin. 2009; 35 (4): 775–788.
43. Leucht S., Corves C., Arbter D., Engel R., Li C., Davis J. Second-generation versus first-generation antipsychotic drugs for schizophrenia: a meta-analysis // Lancet. 2009; 373: 31–41.
44. Möller H. J. Treatment of schizophrenia: State of the art // Europ. Archives Psychiatry and Clinical Neuroscience. 1996; 246 (5): 229–234.
45. Kane J. The use of higher-dose antipsychotic medication. Comment on the Royal College of Psychiatrists' consensus statement // British J. Psychiatry. 1994; 164 (4): 431–432.
46. Данилов Д. С. Терапевтическая резистентность при шизофрении и биологические методы ее преодоления // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2008; 10 (108): 81–86.
47. Josiassen R. C. et al. Clozapine augmented with risperidone in the treatment of schizophrenia: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial // American Journal of Psychiatry. 2005; 162 (1): 130–136.
48. Muscatello M. R. A. et al. Effect of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a double-blind, placebo-controlled study // Schizophrenia research. 2011; 127 (1–3): 93–99.
49. Hard M. L., Wehr A. Y., Du Y., Weiden P. J., Walling D., von Moltke L. Pharmacokinetic evaluation of a 1-day treatment initiation option for starting long-acting aripiprazole lauroxil for schizophrenia // J. Clin. Psychopharmacol. 2018; 38 (5): 435–441. doi: 10.1097/JCP.0000000000000921.
50. Vasiliu O. Third-generation antipsychotics in patients with schizophrenia and non-responsivity or intolerance to clozapine regimen: What is the evidence? // Front. Psychiatry. 2022; 13: 1069432. doi: 10.3389/fpsy.2022.1069432.
51. Фурса О. О., Козловский В. Л. Фармакогенетические особенности активности системы цитохромов P450 в метаболизме антипсихотических препаратов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 114 (4): 111–122.
52. Бибикова Ж. Б., Стрельцов Е. А., Макаrchук А. С. Применение антипсихотиков длительного действия при шизофрении // Медицинский вестник Юга России. 2020; 11 (1): 6–13. <https://doi.org/10.21886/2219-8075-2020-11-1-6-13>.
53. McEvoy J. P., Risinger R., Mykhnyak S., Du Y., Liu C. C., Stanford A. D. Durability of therapeutic response with long-term aripiprazole lauroxil treatment following successful resolution of an acute episode of schizophrenia // J. Clin. Psychiatry. 2017; 78 (8): 1103–1109. doi: 10.4088/JCP.17m11625.
54. Englisch S., Zink M. Combined antipsychotic treatment involving clozapine and aripiprazole // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol Psychiatry. 2008; 32 (6): 1386–1392. doi: 10.1016/j.pnpbp.2008.02.010.
55. De Risio A., Pancheri A., Simonetti G., Giannarelli D., Stefanutto L., Gentile B. Add-on of aripiprazole improves outcome in clozapine-resistant schizophrenia // Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry. 2011; 35: 1112–1116. doi: 10.1016/j.pnpbp.2011.03.011.
56. Barbui C., Accordini S., Nosè M., Stroup S., Purgato M., Girlanda F., Esposito E., Veronese A., Tansella M., Cipriani A.; CHAT (Clozapine Haloperidol Aripiprazole Trial) Study Group. Aripiprazole versus haloperidol in combination with clozapine for treatment-resistant

- schizophrenia in routine clinical care: a randomized, controlled trial // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (3): 266–73. doi: 10.1097/JCP.0b013e318219cba3. PMID: 21508849.
57. *Srisurapanont M., Suttajit S., Maneeton N., Maneeton B.* Efficacy and safety of aripiprazole augmentation of clozapine in schizophrenia: a systematic review and meta-analysis of randomized-controlled trials // *J. Psychiatr. Res.* 2015; 62: 38–47. doi: 10.1016/j.jpsychires.2015.01.00.
 58. *Masopust J., Tüma I., Libiger J.* Adjunctive aripiprazole decreased metabolic side effects of clozapine treatment // *Neuro. Endocrinol. Lett.* 2008; 29 (4): 435–437.
 59. *Lauretis I., Serroni N., Orsolini L., Fornaro M., Iasevoli F., Trotta S., Cottura P., Vellante F., Alessandrini M., Giannantonio M. D.* Cariprazine Add-on in Inadequate Clozapine Response: A Report on Two Cases // *Clin. Psychopharmacol. Neurosci.* 2021; 19 (1): 174–178. doi: 10.9758/cpn.2021.19.1.174.
 60. *Oloyede E., Clark I., Mace S., Whiskey E., Taylor D.* Clozapine augmentation with cariprazine for negative symptoms: a case series and literature review // *Ther. Adv. Psychopharmacol.* 2022 (Jan. 28); 12: 20451253211066642. doi: 10.1177/20451253211066642. PMID: 35111297; PMCID: PMC8801710.
 61. *Duque-Yemil J. D., Avila J. C.* Switching clozapine to cariprazine in three patients with persistent symptoms of schizophrenia: a case series // *Neuropsychiatr. Dis. Treat.* 2022; 18: 1433–1440. doi: 10.2147/NDT.S367922.
 62. *Ветлугина Т. П., Невидимова Т. И., Никитина В. Б., Лобачева О. А., Бохан Н. А., Семке В. Я.* Патогенетическое обоснование технологии иммунокоррекции при психических расстройствах и болезнях зависимости // *Сибирский вестник психиатрии и наркологии.* 2013; 1 (76): 7–12.
 63. *Марута Н. А., Рачкаусас Г. С., Фролов В. М., Терешина И. Ф.* Эффективность комбинации циклоферона и реамбирина при лечении терапевтически резистентных больных параноидной шизофренией // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111 (12): 36–39.
 64. *Масленников Н. В., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н.* Эффективность транскраниальной магнитной стимуляции при депрессиях у больных шизофренией // *Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева.* 2010; 2: 14–18.
 65. *Масленников Н. В., Цукарзи Э. Э., Мосолов С. Н.* Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) в лечении депрессии и негативной симптоматики при шизофрении // *Психическое здоровье.* 2013; 11. 1 (80): 39–44.
 66. *Оленева Е. В.* Комбинированное применение ЭСТ и атипичных антипсихотиков дибензодиазепинового ряда при терапевтически резистентной шизофрении: дис. ... канд. мед. наук. М., 2010.
 67. *Pompili M., Lester D., Dominici G. et al.* Indications for electroconvulsive treatment in schizophrenia: a systematic review // *Schizophr Res.* 2013; 146 (1–3): 1–9.
 68. *Petrides G., Malur C., Braga R. J. et al.* Electroconvulsive therapy augmentation in clozapine-resistant schizophrenia: A prospective, randomized study // *Am. J. Psychiatry.* 2015; 172: 52–58.
 69. *Rover S., Hazari N., Kate N.* Combined use of clozapine and ECT: a review // *Acta Neuropsychiatr.* 2015 Jun; 27 (3): 131–142.
 70. *Wobrock T., Guse B., Cordes J. et al.* Left prefrontal high-frequency rTMS for the treatment of schizophrenia with predominant negative symptoms: a sham-controlled, randomized multicentre trial // *Biol. Psychiatry.* 2015 Jun 1; 77 (11): 979–988.
 71. *Popovic D., Schmitt A., Kaurani L., Senner F., Papiol S., Malchow B., Fischer A., Schulze T. G., Koutsouleris N., Falkai P.* Childhood trauma in schizophrenia: Current findings and research perspectives // *Front. Neurosci.* 2019; 13: 274.
 72. *Мосолов С. Н.* Основы психофармакотерапии. М.: Восток, 1996. 288 с.

73. Психиатрическая помощь больным шизофренией. Клиническое руководство / под редакцией В. Н. Краснова, И. Я. Гуровича, С. Н. Мосолова, А. Б. Шмуклера. М., 2007. (2-е изд.).
74. Silverstein S. M., Pierce D. L., Saytes M., Hems L., Schenkel L., Streaker N. Behavioral treatment of attentional dysfunction in chronic, treatment-refractory schizophrenia // *Psychiatr Q.* 1998; 69: 95–105.
75. Silverstein S. M., Hatashita-Wong M., Wilkniss S., Bloch A., Smith T., Savitz A., McCarthy R., Friedman M., Terkelsen K. Behavioral rehabilitation of the «treatment-refractory» schizophrenia patient: Conceptual foundations, interventions, and outcome data // *Psychol. Serv.* 2006; 3: 145–169.
76. Ng R. M. K., Hui L. K., Pau L. Cognitive-behavioural therapy by novices for supervised community hostel residents with treatment-resistant schizophrenia in Hong Kong: a pilot study // *Hong Kong Journal of Psychiatry.* 2008; 18: 49–54.
77. Aiello G., Ahmad S. Community-based psychodynamic group psychotherapy for treatment-resistant schizophrenia // *Adv. Psychiatr. Treat.* 2014; 20: 323–329.
78. Seppälä A., Molins C., Miettunen J., Hirvonen N., Corripio I., Juola T., Isohanni M., Koponen H., Moilanen J., Jussi E., Seppälä J., Jääskeläinen E. and m-RESIST GROUP. What do we know about treatment-resistant schizophrenia? // *Psychiatria Fennica.* 2016; 47: 95–127.
79. Ojeda N., Pena J., Sánchez P., Bengoetxea E., Elizagárate E., Ezcurra J., Gutiérrez Fraile M. Efficiency of cognitive rehabilitation with REHACOP in chronic treatment resistant Hispanic patients // *NeuroRehabilitation* 2012; 30: 65–74.
80. Iasevoli F., Avagliano C., Altavilla B. et al. Disease Severity in Treatment Resistant Schizophrenia Patients Is Mainly Affected by Negative Symptoms, Which Mediate the Effects of Cognitive Dysfunctions and Neurological Soft Signs // *Front Psychiatry.* 2018; 9: 553. Published 2018 Oct 31. doi:10.3389/fpsy.2018.00553.
81. Соколов П. Е. Роль пола в формировании манифестных шизофренических психозов у подростков // *Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова.* 2011; 111 (5): 9–15.
82. Abel K. M., Drake R., Goldstein J. M. Sex differences in schizophrenia // *International Review of Psychiatry.* October 2010; 22 (5): 417–428.
83. Barajas A., Ochoa S., Obiols J. E., Lalucat-Jo L. Gender Differences in Individuals at High-Risk of Psychosis: A Comprehensive Literature Review. Hindawi Publishing Corporation // *The Scientific World Journal.* 2015: Article ID 430735. <http://dx.doi.org/10.1155/2015/430735>.
84. Stuart M. J., Baune B. T. Chemokines and chemokine receptors in mood disorders, schizophrenia, and cognitive impairment: a systematic review of biomarker studies // *Neurosci. Biobehav. Rev.* 2014; 42: 93–115.
85. Orsolini L., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. A case report of clozapine treatment-resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy // *Asian J. Psychiatry.* 2022; 72: 103–121. doi: 10.1016/j.ajp.2022.10312.
86. Orsolini L., Valenta S. T., Bellagamba S., Salvi V., Volpe U. Clozapine-treatment resistant schizophrenia successfully managed with brexpiprazole combination therapy: two case reports // *Eur. Psychiatry.* 2022; 65: S355–356. doi: 10.1192/j.eurpsy.2022.903.

**Наследственные болезни обмена (НБО) у детей
с умственной отсталостью и аутизмом:
биохимический скрининг и возможности коррекции**

И. В. Макаров, Д. А. Емелина, Р. Ф. Гасанов, И. В. Кравченко, А. С. Автенюк,
Е. С. Прохоренко

ВВЕДЕНИЕ

Наследственные болезни обмена (НБО) — это смешанная группа состояний, при которых нарушение биохимического пути является неотъемлемой частью патофизиологии заболевания, независимо от наличия отклонений в доступных в настоящее время биохимических лабораторных тестах (Morava E. et al., 2015). Суммарная частота встречаемости НБО по данным некоторых авторов достигает от 1:1000 до 1:500 новорожденных (Новиков П. В., Ходунова А. А., 2012). На сегодняшний день описано более 1000 НБО, из которых около 50% затрагивают функционирование ЦНС и вызывают различной степени выраженности когнитивный дефицит. Кроме того, клинические фенотипы этих заболеваний обычно неоднородны, и появление симптомов зависит от нескольких факторов, таких как генотип, влияние окружающей среды (в основном, пищевые экспозиции) и степени активности фермента/кофактора/переносчика. Тяжелая недостаточность вызывает острые клинические проявления в первые дни жизни, тогда как умеренное и легкое нарушение функции белка обычно сопровождается хроническим, интермиттирующим течением и неспецифической неврологической симптоматикой, с преобладанием когнитивного дефицита без выраженной метаболической декомпенсации (Saudubray J. M., Garcia-Cazorla A., 2018). НБО нередко остаются недиагностированными у пациентов с умственной отсталостью неуточненной этиологии, аутизмом, СДВГ. Недавно было высказано предположение, что значительный рост нарушений психического развития у детей может быть связан с различными метаболическими нарушениями, часть из которых выявляется только с помощью нецелевого метаболомного профилирования (Glinton K. E., Elsea S. H., 2019).

Раннее выявление НБО критически важно, так как большинство симптомов прогрессивны, частично поддаются терапии, и своевременное выявление и лечение НБО у новорожденных значительно снижает смертность и инвалидизацию. Приблизительно 200 НБО имеют специфическое лечение, которое может предотвратить повреждение ЦНС и развитие тяжелых форм когнитивного дефицита. В экономически развитых странах проводится скрининг среди новорожденных на 60 НБО. В странах со средним и низким уровнями экономического развития обычно проводится скрининг на 2–6 заболеваний, в основном это фенилкетонурия (ФКУ), врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников (ВДКН), галактоземия и муковисцидоз. В России обязательный скрининг проводится с 2007 г. Используется метод «сухого пятна» (или т. н. скрининг «пяточка»).

У каждого новорожденного производится забор нескольких капель крови из пятки на специальный тест-бланк, который в дальнейшем отправляется в специализированную лабораторию для проведения исследования. Скрининг проводится на 4–5-е сутки после рождения здорового доношенного ребенка или на 7-е сутки жизни недоношенного ребенка. В Российской Федерации с 2007 до 2022 г. обязательный неонатальный скрининг включал 5 указанных выше наследственных заболеваний: фенилкетонурия, врожденный гипотиреоз, врожденная дисфункция коры надпочечников, галактоземия и муковисцидоз. В некоторых регионах осуществлялись программы по расширению массового неонатального скрининга новорожденных до 16 заболеваний, также предоставлялись услуги по проведению платного расширенного скрининга по желанию родителей.

С 31 декабря 2022 г. вступил в силу приказ № 274н «Об утверждении порядка оказания медицинской помощи пациентам с врожденными и (или) наследственными заболеваниями», согласно которому неонатальный скрининг на всей территории Российской Федерации был расширен до 36 групп нозологий. С 2023 г. в массовый неонатальный скрининг добавлены следующие НБО: дефицит биотинидазы (дефицит биотин-зависимой карбоксилазы, недостаточность синтетазы голокарбоксилаз), другие виды гиперфенилаланиемий (дефицит синтеза биоптерина, дефицит реактивации биоптерина), нарушения обмена тирозина, болезнь кленового сиропа, пропионовая ацидемия, метилмалоновая ацидемия, изовалериановая ацидемия, 3-гидрокси-3-метилглутаровая недостаточность, бета-кето-тиолазная недостаточность, нарушения обмена жирных кислот, нарушения обмена серосодержащих аминокислот, нарушения цикла мочевины, нарушения обмена лизина и гидроксизина (глутаровые ацидемии), наследственные мышечные атрофии, первичные иммунодефициты.

Несмотря на значительную положительную динамику в развитии неонатального скрининга в России с 2023 г., осторожность в отношении НБО должна сохраняться у врачей всех специальностей, особенно среди неврологов и психиатров. Это связано с тем, что клинические симптомы, связанные с центральной нервной системой, встречаются более чем у 50% пациентов с врожденными нарушениями обмена веществ. При этом в большом количестве случаев не имеется четко очерченного неврологического синдрома, а преобладают задержка психического развития, нарушения речи, поведенческие расстройства, неспецифические изменения мышечного тонуса и моторики, пароксизмальная активность в электроэнцефалограмме. Симптомы нервно-метаболических нарушений обычно связаны с количественным снижением или нарушением функции белка, который прямо или косвенно нарушает нормальную функцию мозга. Дефицит или накопление этих метаболитов, их специфическая роль в передаче сигналов, энергетическом метаболизме или развитии мозга и формируют фенотип заболевания.

В существующих на сегодняшний день клинических рекомендациях по диагностике и терапии умственной отсталости у детей указано, что ребенок должен быть направлен на генетическое консультирование в случае если у пациента «отмечаются выраженные аномалии / множественные стигмы дизэмбриогенеза, до этого

у родителей ребенка имелись дети с наследственной и/или хромосомной патологией, или же хотя бы один из родителей ранее подвергался воздействию вредностей (химических, радиационных)» (Клинические рекомендации..., 2021). Однако при НБО часто не обнаруживаются выраженных аномалий развития, родители не подвергались каким-либо вредностям, и наследственный анамнез также может быть не отягощен. Среди диагностических мероприятий указаны обязательная консультация педиатра и невролога, однако нет четких указаний, какие должны быть проведены лабораторные обследования. Учитывая, что данные клинические рекомендации едины для врачей всех специальностей, вероятность пропустить НБО на данном этапе очень высока. В клинических рекомендациях по диагностике и терапии расстройств аутистического спектра (РАС) указано, что всем детям с РАС должна быть проведена консультация генетика, консультация педиатра для выявления сопутствующих соматических расстройств (Клинические рекомендации..., 2020). К сожалению, практика показывает, что пациенты с нарушениями психического развития, будь то РАС, умственная отсталость или задержка психического развития, редко попадают на прием к генетику, а если попадают — то в основном генетическое обследование ограничивается проведением кариотипирования, результаты которого в абсолютном большинстве случаев оказываются нормальными. Для большинства специалистов пациенты с НБО представляют диагностическую дилемму: даже при серьезном подозрении на метаболическое нарушение огромное количество существующих заболеваний и варибельность клинических признаков могут затруднить выбор диагностических тестов.

Целью настоящей работы явилась разработка фенотипических и лабораторных маркеров НБО у детей с нарушениями психического развития и выработка диагностического алгоритма, позволяющего своевременно выявлять и проводить специфические терапевтические мероприятия у пациентов из группы высокого риска до момента подтверждения заболевания молекулярно-генетическими методами.

Классификация НБО по патогенетическому принципу

Для упрощения понимания и удобства использования практическими врачами была разработана классификация НБО, основанная на клиническом, диагностическом и патофизиологическом подходе (Biswas A. et al., 2021). В данной классификации НБО разделены на 3 больших группы.

1. Нарушения метаболизма малых молекул. Эти нарушения включают в себя метаболические аномалии небольших, диффузионных и водорастворимых молекул. Патологические метаболиты при этой группе заболеваний могут быть легко обнаружены в различных жидкостях организма. Большинство из этих расстройств поддаются лечению и делятся на две основные подкатегории.

1.1. Накопление малых молекул. Накопление малых молекул вызывает острые или прогрессирующие симптомы, возникающие в результате накопления метаболитов до ферментного блока. Большинство расстройств поддаются лече-

нию путем снижения уровня токсичных метаболитов с использованием специальных веществ, антидотов и добавок кофакторов. К этой категории относятся такие НБО как аминокацидурия, органическая ацидурия и нарушения цикла мочевины.

1.2. Дефицит малых молекул. Дефицит малых молекул может возникать из-за дефектного синтеза соединений, расположенных дистальнее метаболического блока, или из-за дефектов в транспортных механизмах. В эту группу входят: нарушение транспорта незаменимых молекул через клеточные мембраны, врожденные ошибки синтеза незаменимых аминокислот и жирных кислот, а также нарушения синтеза нейромедиаторов.

2. Нарушения метаболизма сложных молекул. Подразумевают нарушения метаболизма нерастворимых в воде и не поддающихся диффузии крупных сложных молекул. Эта группа расстройств может быть разделена на три подгруппы.

2.1. Накопление сложных молекул. Нарушение катаболизма сложных молекул приводит к их накоплению в лизосомах или цитоплазме. Пример — лизосомные болезни накопления (ЛБН).

2.2. Дефицит сложных молекул. Эти нарушения возникают из-за дефектного синтеза сложных молекул.

2.3. Нарушения клеточного биогенеза и обмена. Эта быстро расширяющаяся группа расстройств включает нарушения клеточного обмена, посттрансляционных модификаций, внутриклеточного метаболизма сложных молекул и нарушения метаболизма синаптических везикул. Врожденные нарушения гликозилирования являются наиболее распространенным заболеванием в этой подгруппе.

3. Нарушения энергетического обмена. В основе этой группы расстройств лежит дефицит в производстве или утилизации энергии в различных тканях. Выделяют 3 подгруппы нарушений энергетического обмена.

3.1. Нарушения мембранного транспорта энергетических молекул. Данная группа включает в себя дефектный транспорт энергетических субстратов, таких как глюкоза, лактат, пируват и кетоновые тела (например, дефекты GLUT1 и МСТ1).

3.2. Дефекты цитоплазматического энергетического обмена. Сюда относятся нарушения гликолиза, глюконеогенеза, метаболизма гликогена, креатина и пентозофосфатного пути.

3.3. Митохондриальные дефекты. Самая многочисленная группа наследственных нарушений обмена веществ. Наиболее распространенными в данной группе являются врожденный лактатацидоз, дефекты дыхательной цепи, нарушения окисления жирных кислот и нарушения экспрессии митохондриальных генов.

Хотя для подтверждения диагноза необходимы биохимические, генетические и молекулярно-генетические исследования, базовые лабораторные тесты по-прежнему важны и часто дают первые сведения о возможных нарушениях метаболизма. Медицинский и семейный анамнез, клинические симптомы и базовые

лабораторные данные могут быть достаточны для классификации НБО и проведения начального лечения до того, как станут доступны результаты более конкретных анализов.

Клинико-anamnestические признаки НБО

Заподозрить НБО обычно помогают клинические и анамнестические данные.

К ним относятся:

1. Внезапное ухудшение состояния у доношенного ребенка в периоде новорожденности после неосложненной беременности и благополучных родов.
2. Эпизоды вялости, заторможенности, рвоты без причины или на фоне голода/интеркуррентных инфекций.
3. Эпизоды регресса приобретенных ранее навыков.
4. Ухудшения в психическом и неврологическом статусе на фоне и после перенесенных инфекционных заболеваний.
5. Мышечный гипотонус/спастичность, нарушения моторики, не укладывающиеся в очерченный неврологический диагноз.
6. Повышенная физическая утомляемость, слабость.
7. Необычный запах от мочи, стула, слюны, пота.
8. Ломкость и деформация ногтей, выпадение и ломкость волос, разрушение зубов.
9. Деформация костей, частые переломы.
10. Задержка физического развития или избыточный рост.
11. Особенности пищевого поведения (избегание белковой пищи, жиров, постоянная потребность в употреблении углеводов).
12. Гепатомегалия и/или спленомегалия, необъяснимое повышение печеночных проб.
13. Типичная эпилептическая активность или неспецифическая пароксизмальная активность в ЭЭГ в отсутствие приступов.
14. Сопутствующая эпилепсия с фармакорезистентным течением.

Следующим шагом должно быть определение, к какому предположительно типу относится нарушение обмена: метаболизму малых молекул, метаболизму сложных молекул или к нарушениям энергетического метаболизма. Для накопления малых молекул обычно характерно острое возникновение симптомов после различного периода бессимптомного состояния, часто на фоне провокации интеркуррентным заболеванием, приемом пищи или голоданием. Эта группа расстройств, как правило, не препятствует внутриутробному развитию плода, пороков развития обычно не наблюдается. Наиболее часто встречающимися заболеваниями из данной группы являются аминокислотурии, органические ацидоурии, нарушения обмена пуринов и пиримидинов, нарушения цикла мочевины. Дефицит малых молекул в первую очередь влияет на развитие нервной системы и может проявляться пороками развития и врожденными дефектами. Эта группа расстройств имеет много общих черт с нарушениями метаболизма

сложных молекул, а также имитирует хронические генетические неметаболические энцефалопатии. В эту группу входят дефекты синтеза аминокислот, нейротрансмиттеров, пуринов и пиримидинов.

Накопление сложных молекул сопровождается прогрессирующими расстройствами с поздней нейродегенерацией, при этом могут наблюдаться или отсутствовать признаки болезни накопления. Антенатальные проявления редки, хотя гидроцефальный синдром и пороки развития могут наблюдаться при тяжелых формах. Дефицит сложных молекул обычно приводит к аномалиям развития нервной системы и регрессу нервно-психического развития, также могут иметь место антенатальные пороки развития. Наиболее распространенные нарушения в этой группе включают дефекты синтеза холестерина и желчных кислот, синдромы истощения гликогена, нарушения синтеза жирных кислот и некоторые пероксисомные нарушения. Для нарушений энергетического обмена характерны повторяющиеся метаболические кризы, провоцируемые состояниями катаболизма (голод, интеркуррентные инфекции). Врожденных пороков развития обычно не наблюдается. Клинические проявления обычно затрагивают множество систем органов, требующих повышенного обеспечения энергией, — мозг, скелетные мышцы, печень и сердце. Клинические проявления неврологического и соматического характера, позволяющие заподозрить НБО, отражены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Неврологические и психические симптомы НБО

Симптом	НБО
Острая энцефалопатия (сопровождается нарушениями сознания, нарушениями моторных функций и чувствительности, судорогами)	Органические ацидурии; аминокацидопатии; дефекты цикла мочевины; нарушения бета-окисления жирных кислот; врожденный лактатацидоз (дефицит пируватдегидрогеназного комплекса, дефицит пируват карбоксилазы, дефекты митохондриальной дыхательной цепи); некотитическая гиперглицинемия; дефицит кофактора молибдена; дефицит сульфитоксидазы
Прогрессирующие нейродегенеративные нарушения	Лизосомальные болезни (болезнь Нимана–Пика, Гоше, Краббе, ментахромная лейкодистрофия, ганглиозидозы, нейрональный цероидный липофусциноз); митохондриальные расстройства (MELAS, MERRF, синдром истощения митохондриальной ДНК); нейродегенерация с накоплением железа в мозге; адренолейкодистрофия; 3-метилглутаконовая ацидурия, болезни накопления металлов
Эпилепсия	Синдром дефицита транспортера глюкозы 1 типа (GLUT-1), пиридоксин-зависимая эпилепсия, эпилепсии, чувствительные к пиридоксаль-5-фосфату; фолиник-зависимые эпилепсии; дефекты синтеза серина; некотитическая гиперглицинемия; болезни пероксисом; дефицит сульфитоксидазы; дефицит кофактора молибдена; болезни митохондриальной дыхательной цепи; болезнь Менкеса; митохондриальные болезни; нейрональный цероидный липофусциноз; болезни накопления металлов; врожденные нарушения гликозилирования; церебральный дефицит креатина; недостаточность биотинидазы

Симптом	НБО
Инсульт	Гомоцистеинурия; болезнь Фабри; адреногенитальный синдром
Инсультоподобные эпизоды	Нарушения цикла мочевины; врожденные болезни гликозилирования; MELAS-синдром; метилмалоновая ацидемия; пропионовая ацидемия; изовалериановая ацидемия
Мышечная гипотония	Врожденный лактатацидоз; болезни пероксисом; неклеточная гиперглицинемия; нарушения цикла мочевины; дефицит сульфитоксидазы; болезнь Помпе; первичный дефицит карнитина; нарушения окисления жирных кислот; первичный дефицит коэнзима Q10; синдром Лоу; врожденные болезни гликозилирования с миастеническим синдромом
Спастичность	Дефицит сульфитоксидазы; ННН-синдром (гиперорнитинемия, гиперраммониемия, гомацтруллинемия); дефицит аргиназы; дефекты реметилирования гомоцистеина; адренолейкодистрофия; болезнь Краббе; болезнь Канавана; метахроматическая лейкодистрофия
Дистония, паркинсонизм и другие двигательные расстройства	Нарушения обмена нейротрансмиттеров; церебральный дефицит креатина; болезнь Лея; болезнь Леша–Найхана; глутаровая ацидурия 1 типа; биотин-тиамин зависимая болезнь базальных ганглиев; церебральная фолатная недостаточность; GLUT 1; болезнь Вильсона; дефицит транспортера марганца; болезни накопления железа в мозге; GM1 ганглиозидоз с поздним началом
Атаксия	Атаксия вследствие дефицита вит. Е; болезнь Рефсума; врожденные нарушения гликозилирования; болезнь Нимана–Пика; церебросухожильный ксантомагроз; митохондриальные болезни; болезнь Хартнупа; абеталипопротеинемия; первичный дефицит коэнзима Q10; интермиттирующие формы лейциноза; нейрональный цероидный липофусциноз; GLUT-1; болезнь Лафоры
Нейропатия	Болезни пероксисом; дефекты реметилирования гомоцистеина; LCHAD; болезнь Краббе; метахроматическая лейкодистрофия; синдром Коккейна; врожденные болезни гликозилирования; митохондриальные заболевания; дефицит транспортера рибофлавина; порфирия; дефицит сорбитол дегидрогеназы
Миопатия	Гликогенозы; болезни метаболизма карнитина и жирных кислот с длинной цепью; дефицит LIPIN-1; митохондриальные болезни; дефицит миоаденилатдеаминазы; врожденные болезни гликозилирования
Микроцефалия	Нейрональный цероидный липофусциноз; синдром Альперса (POLG1); дефицит сульфитоксидазы; дефицит кофактора молибдена; точечная хондродисплазия; множественный дефицит сульфатаз; дефицит дигидропириимидиндегидрогеназы; трихотиодистрофия; нарушения синтеза аминокислот: серина, аспарагина и глутамина; дефицит метилентетрагидрофолат редуктазы; GLUT 1; болезнь Менкеса
Макроцефалия	Болезнь Александра; болезнь Канавана; глутаровая ацидурия 1 типа; L2-гидроксиглутаровая ацидурия; мегалоцефалическая лейкоэнцефалопатия с субкортикальными кистами
Глазодвигательные нарушения	Наружная офтальмоплегия (митохондриальные болезни, биотин-тиамин зависимая болезнь базальных ганглиев); паралич зрения (болезнь Нимана–Пика, болезнь Гоше)

Симптом	НБО
Поведенческие, психические расстройства	Нарушения цикла мочевины; гомоцистеинурия; болезнь Хартнупа; дефицит SSADH; синдром Смита–Лемли–Опица; церебральный дефицит креатина; порфирии; синдром Леша–Найхана; дефицит аденилосукцинатлиазы; ФКУ; синдром Санфилиппо; болезнь Вильсона; болезнь Нимана–Пика тип С; метахроматическая лейкодистрофия (ювенильная и взрослая формы); дефект кобаламина С; GM2 ганглиозидоз с поздним началом

Таблица 2

Дополнительные симптомы НБО соматического характера

Симптом	НБО
Необычный запах	Глутаровая ацидурия 2 типа: запах потных ног, резкий. Хокинсинурия: запах плавательного бассейна. 3-гидрокси-3-метилглутаровая ацидурия: запах кошачьей мочи. Изовалериановая ацидемия: запах потных ног, резкий. Лейциноз: запах кленового сиропа. Гиперметионинемия: запах вареной капусты. Множественный дефицит карбоксилаз: кошачья моча. Фенилкетонурия: мышинный или затхлый. Тирозинемия: запах вареной капусты, прогорклого масла
Метаболический ацидоз	Ацидоз с кетозом: органические ацидурии, лейциноз, множественный дефицит карбоксилаз, дефицит пируваткарбоксилазы, дефекты митохондриальной дыхательной цепи, нарушения кетолиза, дефицит транспортера монокарбоновых кислот, нарушения глюконеогенеза. Без кетоза: дефицит пируватдегидрогеназы, нарушения кетогенеза, нарушения окисления жирных кислот, дефицит фруктозо-1,6-дифосфатазы. С гипераммониемией: нарушения цикла мочевины, ННН-синдром, лизинурическая непереносимость белка. С гипогликемией: дефекты глюконеогенеза, лейциноз, дефицит ГМГ-КоА-лиазы, дефекты окисления жирных кислот
Дизморфические черты	Синдром Смита–Лемли–Опица, болезни пероксисом, мукополисахаридозы, олигосахаридозы, болезни гликозилирования
Изменения кожи, соединительной ткани	Ихтиоз: болезни пероксисом, нарушения липидного обмена (MEDNIK, CEDNIK, синдром Шегрена–Ларссена), болезни гликозилирования. Изменения со стороны волос: болезнь Менкеса, лизинурическая непереносимость белка, аргининоянтранная ацидурия, аргининемия, биотинзависимый множественный дефицит карбоксилаз. Дисплазия костей: болезни пероксисом, мукополисахаридозы, муколипидозы, дефекты синтеза холестерина, нарушения липидного обмена, болезни гликозилирования
Офтальмологические расстройства	Ретинопатия: митохондриальные нарушения, болезни пероксисом, болезни гликозилирования, лизосомальные болезни, нарушения липидного обмена, нарушение окисления жирных кислот с длинной цепью. Катаракта: галактоземия, лизинурическая непереносимость белка, болезни пероксисом, нарушения обмена сложных липидов (синдром Лоу,

Симптом	НБО
	синдром Чанарина–Дорфмана, синдром Шегрена–Ларссена, церебросухозильный ксантоматоз, синдром Сенгерса). Эктопия хрусталика: гомоцистеинурия, дефицит сульфитоксидазы. Атрофия зрительного нерва: болезни нарушения энергетического обмена, лизосомальные болезни, нейрональный цероидный липофусциноз, болезнь Канавана, болезнь Пелицеуса–Мерцбахера, болезни гликозилирования, нарушения метаболизма сложных липидов, CAPOS-синдром
Изменения со стороны печени, селезенки, легких	Лизосомальные болезни накопления: Гоше, Нимана–Пика, мукополисахаридозы, ганглиозидоз GM1. Болезни гликозилирования. Болезни пероксисом. Нарушения метаболизма сложных липидов: Чанарина–Дорфмана, дефицит мевалонаткиназы
Изменения со стороны мышц, сердца	Митохондриальные болезни. Болезни гликозилирования. Органические ацидурии. НОЖК (LCHAD, MTP). Нарушения обмена сложных липидов: дефицит LIPIN1, синдром Сенгерса, дефицит холинкиназы
Коагулопатии	Гомоцистеинурии

Диагностические алгоритмы при подозрении на НБО

Выбор диагностического алгоритма должен основываться на сочетании клинической картины и результатов лабораторного обследования первого уровня, которое включает:

1. Определение кислотно-щелочного состояния (КЩС) крови;
2. Печеночные пробы (АЛТ, АСТ, билирубин в крови);
3. Почечные пробы (креатинин, мочевины и мочевого кислоты в крови);
4. Определение в плазме: уровня глюкозы, кетоновых тел, лактата, аммиака, КФК, ЛДГ;
5. Клинический анализ крови с формулой;
6. Общий анализ мочи с определением глюкозы и кетоновых тел.

При оценке пациента на предмет возможного НБО рутинные лабораторные тесты могут выявить основные закономерности, позволяющие заподозрить метаболический дефект (Guerrero R. V. et al., 2018). Общие признаки включают:

1. Метаболический ацидоз;
2. Гипокетотическую гипогликемию;
3. Лактатацидоз;
4. Кетоз;
5. Гипераммониемию;
6. Метаболический ацидоз в сочетании с гипераммониемией.

Оценка этих показателей в крови и моче в сочетании с клинической картиной может сузить фокус до определенного количества метаболических нарушений.

Изменения кислотно-щелочного состояния (КЩС). Диагностический алгоритм при метаболическом ацидозе представлен на рисунке 1.

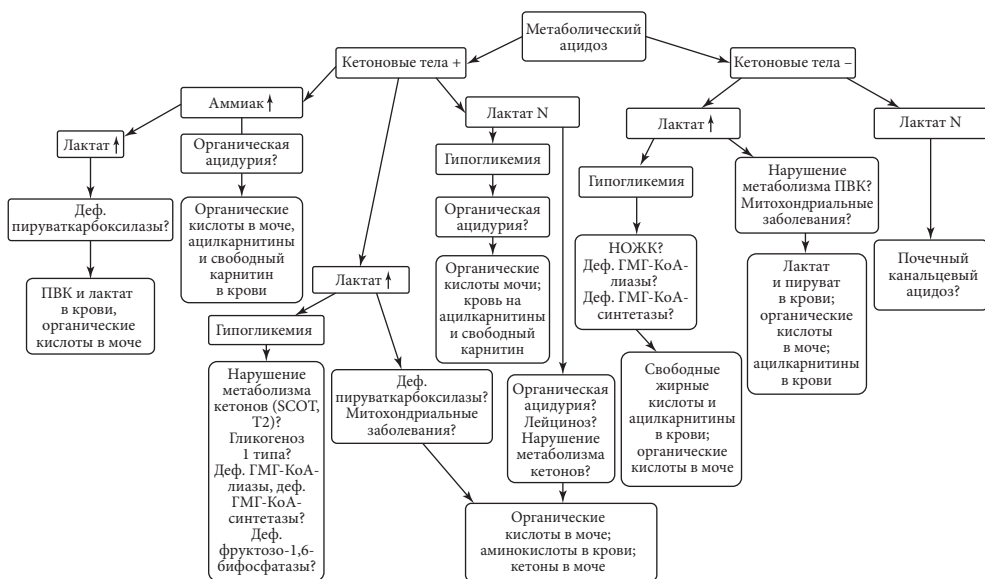


Рис. 1. Диагностический алгоритм при метаболическом ацидозе.

ПВК — пировиноградная кислота; НОЖК — нарушения окисления жирных кислот; деф. ГМГ-КоА-лиазы — дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиазы; деф. ГМГ-КоА-синтетазы — дефицит 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-синтетазы

Определение КЩС важно при обследовании пациента с потенциальной НБО, поскольку метаболический ацидоз с высоким анионным разрывом чаще всего вызван накоплением органических кислот. Нормальный анионный разрыв чаще всего наблюдается при метаболическом ацидозе вследствие диареи или нарушения функции почечных канальцев. При наличии ацидоза необходимо оценивать и другие метаболические показатели: уровень глюкозы сыворотки, наличие кетоза, уровни лактата и аммиака. Большинство НБО, сопровождающихся метаболическим ацидозом и кетозом, являются органическими ацидемиями (метилмалоновой, пропионовой, изовалериановой). Метаболический ацидоз с гипокетотической гипогликемией может быть следствием нарушения окисления жирных кислот (НОЖК) в митохондриях. В этих условиях несмотря на гипогликемию организм не может вырабатывать кетоновые тела для энергетических потребностей, дополнительно наблюдается увеличение продукции промежуточных метаболитов — дикарбоновых кислот, что создает сдвиг КЩС в сторону ацидоза. Метаболический ацидоз и гиперлактатемия при отсутствии повышенного содержания других органических кислот обнаруживаются вследствие нарушенного

метаболизма пировиноградной кислоты и при дефектах митохондриальной дыхательной цепи.

Определение уровня аммония. Аммиак, азотсодержащий побочный продукт аминокислотного обмена, крайне токсичен в высоких концентрациях. В обычных условиях в организме аммиак очень быстро преобразуется в печени в нетоксичную мочевины в ходе орнитинового цикла (цикла мочевины). Данный цикл поддерживает уровень аммиака в крови в пределах до 100 мкмоль/л у новорожденных и от 20 до 50 мкмоль/л у старших детей и взрослых. Таким образом, гипераммониемией (ГА) считается повышение уровня аммиака выше 100 мкмоль у новорожденных и выше 50 мкмоль у детей после года и у взрослых (Лазебник Л. Б. и др., 2019). Повышение уровня аммиака в крови приводит к различным нейротоксическим процессам — нарушению обмена нейротрансмиттеров, набуханию астроцитов, отеку головного мозга, что в конечном итоге ведет к серьезному и зачастую необратимому повреждению ЦНС.

Причины гипераммониемии могут быть самыми разнообразными. Наиболее значимое повышение уровня аммиака, обычно в 10–100 раз превышающее верхнюю границу нормы, наблюдается при нарушениях цикла мочевины. Органические ацидурии и НОЖК обычно вызывают менее значительное повышение. В этих случаях увеличенные уровни субстратов или промежуточные метаболиты органических кислот ингибируют фермент цикла мочевины N-ацетилглутамат-синтазу (NAGS), вызывая общее снижение эффективности цикла мочевины. Такой механизм гипераммониемии наблюдается, в частности, при пропионовой и метилмалоновой ацидемиях: накопление пропионил-КоА ингибирует NAGS.

Также гипераммониемию могут вызывать состояния, при которых снижаются уровни орнитина, цитруллина или аргинина. Эти аминокислоты являются промежуточными продуктами цикла мочевины, и когда их уровни падают, снижается эффективность цикла мочевины и повышается уровень аммиака. Причинами могут служить снижение эндогенного синтеза или повышенная потеря почками. Например, при цистинурии и лизинурической непереносимости белка из-за конкуренции за общий переносчик двухосновных аминокислот значительно снижается почечная реабсорбция орнитина и аргинина. НОЖК сопровождаются гипераммониемией из-за нескольких эффектов. Во-первых, нарушается образование ацетил-КоА (конечный продукт при нормальном митохондриальном окислении жирных кислот), необходимого для производства N-ацетилглутамата, кофактора в активации фермента карбамоилфосфатсинтетазы 1 (CPS1). Данный фермент превращает аммиак в карбамоилфосфат на первой стадии цикла мочевины. Данный механизм можно рассматривать как истощение субстрата. Во-вторых, происходит ингибирование цикла мочевины за счет накопления токсичных видов ацилкарнитина.

Наконец, некоторые заболевания могут вызывать гипераммониемию вследствие тяжелого повреждения органов. Например, при лизосомных заболеваниях, включая мукополисахаридозы, при некоторых болезнях пероксисом, при болезни Вильсона происходит значительное повреждение печени, что, в свою очередь, на-

рушает цикл мочевины. Диагностический алгоритм при гипераммониемии представлен на рисунке 2.



Рис. 2. Диагностический алгоритм при гипераммониемии

Определение уровня глюкозы. Тяжелая гипогликемия встречается при многих метаболических нарушениях, включая нарушения белкового обмена (аминоацидопатии, органические ацидоурии). Однако эпизоды гипогликемии наиболее характерны для нарушений, напрямую влияющих на углеводный обмен. Это гликогенозы, дефекты глюконеогенеза и НОЖК, которые вызывают тяжелое истощение свободных и депонированных углеводов из-за дефектного производства альтернативной энергии. При оценке гипогликемии также необходимо оценивать наличие кетоза. НОЖК и нарушения кетогенеза, включая дефицит ГМГ-КоА-лиазы, ГМГ-КоА-синтазы и гиперинсулинемию, связаны с гипокетотической гипогликемией, часто сопровождаемой тяжелым метаболическим ацидозом. Органические ацидемии, нарушение метаболизма кетоновых тел и лейциноз обычно вызывают кетотическую гипогликемию. В физиологических условиях гипогликемия запускает высвобождение глюкозы из гликогена (гликогенолиз) в печени и усиление катаболизма свободных жирных кислот. При НОЖК организм не может полноценно использовать в качестве энергии жирные кислоты, что приводит к истощению свободной глюкозы и печеночного гликогена и гипогликемии.

При гликогенозах нарушается преобразование печеночного гликогена в глюкозу во время голодания, что сопровождается истощением доступных углеводов. При этих состояниях гипогликемия обычно сопровождается гепатомегалией, нарушением функции печени и гиперлактатемией. Но гипогликемии может не наблюдаться при гликогенозе 2-го типа (болезнь Помпе), поскольку накопление гликогена идет только в лизосомах, а катаболизм гликогена в цитоплазме не на-

рушен. Также гипогликемия не будет наблюдаться и на ранних стадиях гликогеноза 4-го типа (болезнь Андерсена). Также гипогликемия имеет место при галактоземии и наследственной непереносимости фруктозы. При галактоземии повышение галактозо-1-фосфата ингибирует фосфоглюкомутазу и нарушает гликолиз. При наследственной непереносимости фруктозы повышение уровня фруктозо-1-фосфата ингибирует оба процесса — и гликогенолиз, и глюконеогенез.

Важную информацию представляют и сроки появления гипогликемии: если она возникает после кратковременного голодания (менее 4 часов), то обычно связана с проблемой повышенной утилизации глюкозы (например, гиперинсулинизмом), а если после длительного голодания (более 8 часов) — то указывает на дефект окисления жирных кислот. Гипогликемия после голодания средней продолжительности (4–8 часов) может быть связана с гликогенозом или нарушением глюконеогенеза. Оценку необходимо проводить в совокупности с остальными базовыми лабораторными данными для оценки функции печени (АЛТ, АСТ, билирубин), состояния мышц (ЛДГ, КФК). Так, например, гипогликемия на фоне фиброза и цирроза печени может быть единственным признаком наследственной тирозинемии 1-го типа, а гипокетотическая гипогликемия с повышением уровней ЛДГ и КФК может свидетельствовать о НОЖК. Диагностический алгоритм при гипогликемии представлен на рисунке 3.

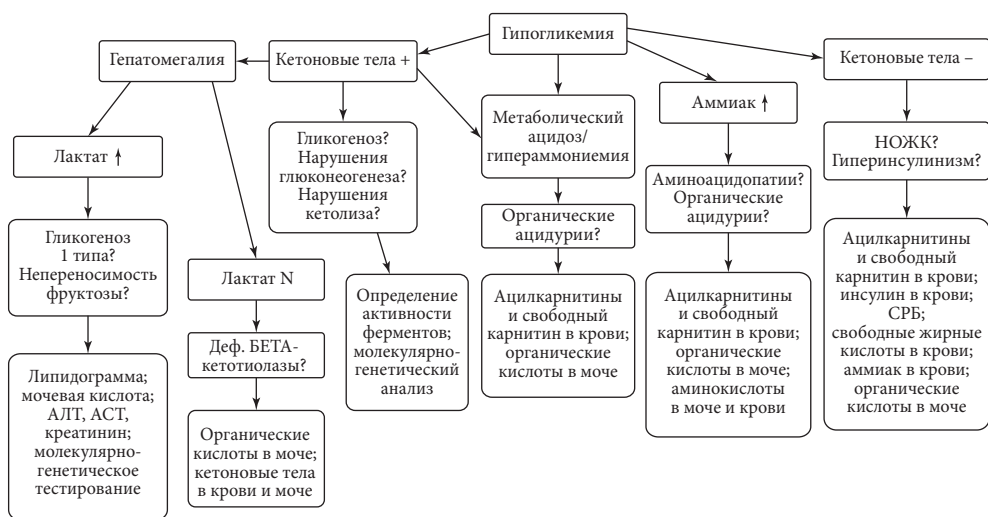


Рис. 3. Диагностический алгоритм при гипогликемии

Определение уровня лактата. Молочная кислота (лактат) является побочным продуктом анаэробного гликолиза, а также непрерывно образуется в полностью аэробных условиях. Митохондрии используют глюкозу и кислород для производства АТФ в ходе аэробного гликолиза. Когда уровень кислорода в клетках снижается и /или митохондрии не функционируют должным образом, организм должен переключаться на менее эффективное производство энергии для метаболизма

глюкозы и производства АТФ. Это называется анаэробной выработкой энергии, а основным побочным продуктом является молочная кислота, которая метаболизируется в печени, в процессе глюконеогенеза. В отсутствие НБО повышение уровня лактата чаще всего возникает из-за тканевой гипоксии (например, гиповолемиа или кардиогенный шок). Физиологической причиной повышения уровня лактата также являются тяжелые физические нагрузки. При повышении лактата вследствие гипоксии или нагрузок не наблюдается кетоза.

Среди НБО существует множество врожденных ошибок метаболизма, которые способствуют увеличению уровня молочной кислоты, включая нарушения метаболизма глюкозы, дефицит пируватдегидрогеназы и митохондриальные нарушения. Большинство метаболических нарушений, проявляющихся гиперлактатемией, сопровождаются кетозом, кроме дефицита пирувиноградной дегидрогеназы (ПДГ), гликогеноза 1-го типа и некоторых видов НОЖК. НОЖК, органические ацидурии и реже нарушения цикла мочевины являются наиболее частыми причинами гиперлактатемии за счет воздействия на митохондриальную функцию токсическими метаболитами. Другие НБО, сопровождающиеся повышением уровня лактата, включают гликогенозы, нарушения глюконеогенеза и дефекты, нарушающие цикл Кребса и/или метаболизм пирувиноградной кислоты.

Наиболее значимое повышение лактата натощак или при голодании наблюдается при нарушениях глюконеогенеза, дефиците пируватдегидрогеназы (ПДГ), дефиците альфа-кетоглутаратдегидрогеназы и нарушениях митохондриальной дыхательной цепи. Повышение лактата после приема пищи будет иметь место при нарушениях, затрагивающих распад гликогена. При дефиците пируваткарбоксилазы гиперлактатемия может наблюдаться как после приема пищи, так и натощак. При обследовании пациента также необходимо учитывать отношения молочная кислота/пирувиноградная кислота и 3-гидроксимасляная кислота/ацетоуксусная кислота. Отношение молочной кислоты к пирувиноградной кислоте в плазме коррелирует с соотношением НАД⁺/НАДН и косвенно отражает окислительно-восстановительный потенциал цитозоля, тогда как соотношение 3-гидроксимасляная кислота/ацетоуксусная кислота отражает окислительно-восстановительный потенциал митохондрий.

Определение кетоновых тел. Кетоновые тела представлены 3-гидроксимасляной кислотой, ацетоуксусной кислотой и ацетоном. Они являются конечными продуктами митохондриального бета-окисления жирных кислот. Существует физиологический кетоз, который может наблюдаться после голодания, рвоты или в состоянии повышенного катаболизма. Физиологический кетоз обычно не сопровождается метаболическим ацидозом, гиперлактатемией, гипогликемией или другими маркерами метаболического стресса. Однако тяжелую кетонурию, приводящую к метаболическому ацидозу, не следует считать физиологической. Время возникновения кетонурии по отношению к приему пищи или голоданию является важным дифференциальным критерием, указывающим на тип НБО. Так, выраженная кетонурия с гипогликемией натощак или реактивная гипергликемия с лактатацидозом указывают на гликогеноз, а кетонурия при приеме пищи и натощак может

возникать при нарушениях метаболизма кетоновых тел. Болезнь кленового сиропа и органические ацидемии (пропионовая и изовалериановая) могут проявляться метаболическим ацидозом с высоким анионным разрывом и кетонурией. Важное диагностическое значение имеет не только наличие кетоза, но и его отсутствие. Например, гипокетотическая гипогликемия является важным индикатором НОЖК с гиперутилизацией глюкозы или без нее. Однако необходимо отметить, что некоторые НОЖК могут проявляться периодическими эпизодами кетонурии от легкой до тяжелой степени. Например, в случае дефицита 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы (HAD) или дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы со средней длиной цепи (MCAD) или дефицита ацил-КоА-дегидрогеназы с очень длинной цепью (VLCAD), где в первую очередь страдает окисление ненасыщенных жирных кислот, тогда как окисление насыщенных жирных кислот в основном не нарушено.

После проведения базового лабораторного комплекса анализов необходимо принять решение об уточняющем лабораторном обследовании, выбор которого зависит от того, какая НБО заподозрена. Дополнительные лабораторные исследования, используемые для диагностики, включают анализ мочи на органические кислоты, анализ крови/мочи на аминокислоты и ацилкарнитины, анализ сыворотки на жирные кислоты с очень длинной цепью, анализ крови на свободный карнитин. Ниже приведена таблица с перечислением лабораторных анализов второго уровня с указанием диагностируемых НБО.

Таблица 3

Дополнительные лабораторные исследования

Анализ	Диагностируемые расстройства
Анализ крови на ацилкарнитины	НОЖК, органические ацидурии
Анализ мочи на органические кислоты	НОЖК, органические ацидурии
Анализ крови/мочи на аминокислоты	Аминоацидопатии, аминоацидурии
Ацилглицерины в моче	Органические ацидурии, НОЖК
Анализ сыворотки на жирные кислоты с очень длинной цепью; пипеколиновая кислота в плазме/моче; желчные кислоты плазмы/мочи; плазмалоген эритроцитов	Болезни пероксисом
Гуанидинацетат /креатин/креатинин в плазме/моче	Нарушения синтеза креатина
Уровень свободного карнитина в крови	Дефицит карнитина
Пурины и пиримидины в крови/моче	Нарушения обмена пуринов и пиримидинов
Уровень гомоцистеина в крови/моче	Гипергомоцистеинемия
Уровень метилмалоновой кислоты в крови/моче	Метилмалоновая ацидемия
Порфирины мочи/плазмы/фекалий/эритроцитов, анализ мочи на D-аминолевулиновую кислоту и порфобилиноген	Порфирии, гипербилирубинемии

Анализ	Диагностируемые расстройства
Лактат в плазме, ЦСЖ Пируват в крови	Митохондриальные нарушения
Определение активности биотинидазы	Дефицит биотинидазы
Гликозаминогликаны в плазме/моче/ЦСЖ	Мукополисахаридозы
Галактозо-1-фосфат	Галактоземия
Фруктозо-6-фосфат	Врожденная непереносимость фруктозы
Глоботриаозилсфингозин плазмы/мочи (ЛИСО-Gb3); плазменный керамид; хитотриозидаза плазмы (СНТО); ангиотензинпревращающий фермент плазмы (АПФ); устойчивая к тартрату кислая фосфатаза плазмы (TRAP); плазменный легочный и регулируемый активацией хемокин (PARC/CCL18)	Сфинголипидозы, болезнь Фабри, болезнь Гоше
Плазменная хитотриозидаза (СНТО); оксистеролы плазмы; сульфатиды мочи; креатинкиназа плазмы (КФК), АСТ, АЛТ, ЛДГ, тетрасахарид гексозы мочи (HEX4) или тетрасахарид глюкозы (Glc4)	Болезнь Нимана–Пика тип А/В/С, болезнь Помпе, метахроматическая лейкоцистрофия

Возможности терапии НБО

Среди НБО приблизительно 200 состояний имеют специфическое лечение, которое может предотвратить повреждение ЦНС и развитие тяжелых форм когнитивного дефицита. При этом критически важно раннее выявление и начало терапии (Žigman T. et al., 2021). Основные шесть терапевтических принципов НБО включают:

1. Уменьшение введения в организм накапливающегося метаболита либо добавление отдельных продуктов (диетотерапия). Например, уменьшение поступления определенных аминокислот или низкобелковая диета при ФКУ, лейцинозе, гомоцистеинурии, лизинурической непереносимости белка, тирозинемии, нарушениях цикла мочевины и т. д. Добавление в диету определенных продуктов (например, при дефиците креатина).
2. Удаление токсичных метаболитов. В основе лечения лежит связывание токсического метаболита и превращение его в легко экскретируемый с мочой нетоксичный продукт. Этот метод успешно используется при лечении таких состояний как изовалерьяновая, метилмалоновая, глутаровая ацидемии. При изовалерьяновой ацидемии накапливается изовалерьяновая кислота, а добавление в диету глицина приводит к его связыванию с изовалерил-КоА с образованием нетоксичного изовалерилглицина, который выводится с мочой. Для детоксикационной терапии метилмалоновой

- и глутаровой ацидемии, а также нарушений цикла мочевины используется карнитин.
3. Стимулирование активности дефектных ферментов. Сюда относятся так называемые витамин-зависимые НБО, например цистатионинурия, около половины случаев гомоцистинурии, ксантуреновая ацидурия и другие состояния. В этих случаях, как правило, имеет место небольшая остаточная активность фермента, и введение больших доз витамина В6 в некоторой степени исправляет биохимический дефект и улучшает состояние пациента. К этой же группе НБО относятся тиаминызависимые заболевания — болезнь кленового сиропа и пируватная ацидемия, хотя для этих двух состояний доля витаминзависимых форм очень небольшая. Ряд НБО обусловлен нарушением биосинтеза кофакторов. Лечение этих форм заключается в добавлении необходимых кофакторов к продуктам питания.
 4. Заместительная ферментная терапия (например, при цероидном липофузцинозе).
 5. Трансплантация органов (в некоторых случаях нарушений цикла мочевины, при болезни Вильсона и т. д.).
 6. Генотерапия (например, при спинально-мышечной атрофии).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По мере развития генетических и биохимических методов диагностики меняются и клинические представления о НБО и приходит более глубокое понимание механизмов фенотипических различий между людьми с одним и тем же заболеванием. Становится все более очевидным, что классические формы НБО, проявляющиеся в младенчестве или детстве, являются лишь верхушкой айсберга. Более легкие варианты, которые могут не вызывать клинических симптомов до достижения зрелого возраста или возникают лишь в состоянии повышенного метаболического стресса (беременность, инфекции, операции, кетогенная диета), приводят к тому, что пациенты с врожденными нарушениями обмена не выявляются в младенчестве, как должны. Даже заболевания, входящие в перечень скрининговых исследований новорожденных, могут быть пропущены, так как растет количество атипичных, более легких фенотипов. При этом нередко ведущими проявлениями становятся симптомы поражения центральной нервной системы. Наиболее часто это когнитивный дефицит разной степени выраженности, однако можно встретить и описание психотических расстройств у пациентов с НБО. Хотя само количество НБО пугает, систематический и логичный подход к выбору тестов у пациента с клиническими проявлениями метаболического дефекта, независимо от возраста, может привести к высокой степени диагностического успеха.

Литература

1. Лазебник Л. Б., Голованова Е. В., Алексеенко С. А. и др. Российский консенсус «Гипераммониемии у взрослых» // Экспериментальная и клиническая гастроэнтерология. 2019; 12 (172): 4–23.
2. Новиков П. В., Ходунова А. А. Первые итоги расширенного неонатального скрининга на наследственные болезни обмена веществ в Российской Федерации // Российский вестник перинатологии и педиатрии. 2012; 5 (57): 5–12.
3. Расстройства аутистического спектра в детском возрасте: диагностика, терапия, профилактика, реабилитация. Клинические рекомендации, 2020. 122 с.
4. Умственная отсталость у детей и подростков. Клинические рекомендации, 2021. 52 с.
5. Biswas A., Malhotra M., Mankad K., Carney O., D'Arco F., Muthusamy K., Sudhakar S. V. Clinico-radiological phenotyping and diagnostic pathways in childhood neurometabolic disorders—a practical introductory guide // Transl. Pediatr. 2021; 10 (4): 1201–1230.
6. Ginton K. E., Elsea S. H. Untargeted Metabolomics for Autism Spectrum Disorders: Current Status and Future Directions // Front Psychiatry. 2019; 10: 647.
7. Guerrero R. B., Salazar D., Tanpaiboon P. Laboratory diagnostic approaches in metabolic disorders // Ann. Transl. Med. 2018; 6 (24): 470.
8. Morava E., Rahman S., Peters V., Baumgartner M. R., Patterson M., Zschocke J. Quo vadis: the re-definition of «inborn metabolic diseases» // J. Inherit. Metab. Dis. 2015; 38 (6): 1003–1006.
9. Saudubray J. M., Garcia-Cazorla A. Inborn Errors of Metabolism Overview: Pathophysiology, Manifestations, Evaluation, and Management // Pediatr. Clin. North Am. 2018; 65 (2): 179–208.
10. Žigman T., Petković Ramadža D., Šimić G., Barić I. Inborn Errors of Metabolism Associated With Autism Spectrum Disorders: Approaches to Intervention // Front Neurosci. 2021; 15: 673600.

Список сокращений

АЛТ — аланинаминотрансфераза

АСТ — аспаргатаминотрансфераза

АТФ — аденозинтрифосфат

ВДКН — врожденная дисфункция коры надпочечников

ГМГ-КоА-лиаза — 3-гидрокси-3-метилглутарил-КоА-лиаза

КФК — креатинфосфокиназа

КЩС — кислотно-щелочное состояние

ЛБН — лизосомные болезни накопления

ЛДГ — лактатдегидрогеназа

НАД⁺/НАДН — никотинамиддинуклеотид окисленный/восстановленный

НБО — наследственные болезни обмена

НОЖК — нарушение окисления жирных кислот

ПДГ — пируватдегидрогеназа

РАС — расстройства аутистического спектра

СДВГ — синдром дефицита внимания и гиперактивности

ФКУ — фенилкетонурия

ЦНС — центральная нервная система

ЦСЖ — цереброспинальная жидкость

CAPOS-синдром — cerebellar ataxia, areflexia, high-arched feet, optic nerve wasting/ degeneration, sensorineural deafness, мозжечковая атаксия, афлексия, pes cavus, атрофия зрительного нерва и нейросенсорная тугоухость

CEDNIK — cerebral dysgenesis, neuropathy, ichthyosis, keratoderma, церебральная дисгенезия, нейропатия, ихтиоз, кератодермия

CPS — карбамоилфосфатсинтетаза

GLUT1 — синдром дефицита транспортера глюкозы 1 типа

HAD — 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназа

ННН-синдром — синдром гиперорнитинемии-гипераммониемии-гомоцитруллинемии

LCHAD — long-chain 3-hydroxyacyl-coenzyme A dehydrogenase, недостаточность длинноцепочечной 3-гидроксиацил-КоА-дегидрогеназы жирных кислот

LIPIN1 — липин-1, фосфатидная кислая фосфатаза

MCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот со средней длиной цепи

MCT1 — дефицит переносчика монокарбоксилата 1 типа

MEDNIK — mental disability, enteropathy, deafness, neuropathy, ichthyosis, and keratoderma, умственная отсталость, энтеропатия, глухота, периферическая нейропатия, ихтиоз, синдром кератодермии

MELAS — mitochondrial encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes, митохондриальная энцефаломиопатия, лактоацидоз и инсультподобные эпизоды

MERRF — myoclonus epilepsy associated with ragged-red fibers, миоклонус-эпилепсия, ассоциированная с красными рваными волокнами

MTP — mitochondrial trifunctional protein, митохондриальный трифункциональный белок

NAGS — N-ацетилглутаматсинтаза

POLG1 — гамма-субъединица ДНК-полимеразы, болезнь Альперса

SSADH — дефицит янтарной полуальдегиддегидрогеназы

VLCAD — ацил-КоА-дегидрогеназа жирных кислот с очень длинной цепью

Терапия резистентных форм нервной анорексии

А. А. Пичиков

ВВЕДЕНИЕ

Когда W. Gull (1874) и Ch. Lasegue (1873) впервые описали нервную анорексию (НА), был выражен оптимизм по поводу возможности выздоровления от этой болезни. На протяжении следующего столетия этот оптимизм подкреплялся серией клинических описаний, которые указывали на то, что лечение НА было в основном успешным, с небольшим количеством сообщений о плохих результатах. Однако тщательно спланированные лонгитюдные исследования засвидетельствовали, что будущее у части пациентов, страдающих НА, часто является безрадостным. Например, A. Von Holle с соавт. (2008), используя консервативные критерии выздоровления, сообщил, что после десяти лет болезни выздоровела лишь десятая часть людей с НА и только 16% соответствовали критериям выздоровления после 15 лет от начала манифестации расстройства [1]. Эта точка зрения подтвердила данные предыдущего метаанализа, в котором H. Steinhausen (2002) выявил 119 исследований с участием 5590 человек и продолжительностью наблюдения от 1 до 29 лет. Из этих участников в среднем 47% выздоровели (диапазон 0–92%), 34% имели частичную ремиссию (диапазон 0–75%), 5% умерли, а у 21% развилось хроническое или тяжелое и стойкое расстройство пищевого поведения (РПП) (диапазон 0–79%) [2]. Вероятно, даже эти цифры несколько приукрашивают действительность, а клиническая реальность является более неприятной, чем показывают данные исследований.

В действительности НА часто имеет продолжительное течение у пациентов, которых она затрагивает, и, особенно у хронических больных, она может быть тяжелой и смертельно опасной. Очевидно, что такое количество неблагоприятных исходов связано не только с трудностями лечения, но и с недостаточным пониманием факторов, инициирующих и поддерживающих НА. Хронификация состояния в значительной мере усложняет выздоровление и ограничивает терапевтический репертуар. Многие вмешательства, полезные для 15-летней девочки, болеющей НА всего несколько месяцев, вероятно, не принесут большой пользы 45-летней женщине через 30 лет после начала заболевания. Следовательно, в клинической практике полезно учитывать стадии развития НА и соответствующим образом корректировать методы лечения.

В наших методических рекомендациях мы рассматриваем прежде всего формы НА, которые характеризуются хроническим, длительным и тяжелым течением. Пациенты с подобными формами заболевания заслуживают нашего клинического внимания не только потому, что у них самый высокий уровень смертности среди всех психических нарушений, но и потому, что они страдают от серьезных соматических проблем и коморбидных психических расстройств, из-за чего мо-

гут стать серьезным бременем для родителей, опекунов и системы здравоохранения [3]. Нередко таким пациентам вовсе отказывают в госпитализации в специализированные службы из-за предполагаемого отсутствия у них мотивации измениться. В определенной мере их выздоровление представляется крайне сложной, а иногда невыполнимой задачей для тех врачей, которые берутся за их лечение. Некоторые клиницисты могут перенаправлять хронического пациента к специалистам другого профиля, отказывая в лечении в связи с тем, что в рамках их компетенций не существует доказательной базы в поддержку того или иного терапевтического подхода. Иронично, но другой «игрок в пинг-понг» заявляет, как правило, то же самое. В итоге пациент застревает на перепутье между психиатром, эндокринологом, кардиологом и другими специалистами соматического профиля. В таких ситуациях нередко «на помощь» приходят шарлатаны, которые еще больше усугубляют ситуацию, успев, однако, пожить на несчастье человека и его родственников.

Наша практика показывает, что пациенты с тяжелыми формами НА требуют особого подхода и клинических навыков, которые позволяют увеличить шанс на выздоровление. Подразумеваемая эффективность прежде всего мультидисциплинарного и бригадного подхода в лечении таких пациентов, мы считаем, что каждый специалист, занимающийся оказанием им помощи, несет крайне серьезную ответственность на всех этапах диагностического и лечебного процессов. Очень надеемся, что данные методические рекомендации позволят эту ответственность разделить.

1. Определение и квалификация резистентной нервной анорексии

Хотя количество литературы, посвященной лечению хронических и тяжелых форм НА, за последние годы выросло, заметно отсутствие консенсуса в отношении того, как лучше всего описать эту популяцию [4]. Существует несколько практических проблем, усложняющих определение таких форм НА. Даже при наличии согласия по доменам, наиболее важным для НА (например, тяжесть, хроническое течение и резистентность к лечению), необходимо предложить и последовательно применять конкретные рабочие определения. Это представляет собой сложную задачу, поскольку некоторые из этих индикаторов расстройства до сих пор четко не определены.

Исследование мнений специалистов выявило проблему достижения консенсуса в отношении определения тяжелой НА [5]. Хотя эксперты согласились с тем, что определение должно включать «укоренившиеся паттерны поведения», «идентичность, переплетенную с НА» и низкий вес ($ИМТ < 17,5$), они не смогли согласиться с важностью других маркеров тяжести (например, нарушений менструального цикла или уровня социального функционирования), продолжительности болезни или ответа на лечение (количества неудачных попыток лечения).

То, что представляет собой «хроническое течение» при НА, не имеет четких критериев, а те определения, которые предлагались, в значительной степени яв-

ляются произвольными. Например, Н. Steinhausen (2009) утверждает, что хроничность «следует оценивать только на основе продолжительности, и что после семи лет болезни вероятность выздоровления крайне мала» [6]. Дебаты о сроках при оценке хронизации основаны на небольшом количестве убедительных доказательств, и в результате нет единого мнения о том, сколько лет болезни оправдывают этот ярлык [7].

Например, продолжительность болезни часто изучается в связи с прогнозом НА или исходом лечения [8], однако в большинстве исследований не сообщается, как она конкретно определяется и оценивается. Согласно клиническому опыту, продолжительность болезни можно измерить различными способами, например, оценивая даты постановки диагноза или начала симптомов, о которых сообщают пациенты и члены их семей, или даты начала лечения. Кроме того, эти показатели не учитывают периоды выздоровления. Например, в ситуации, когда у человека НА развилась в 13 лет, после этого он получал успешное лечение и у него возник рецидив НА снова в 20 лет, семилетняя продолжительность заболевания не будет адекватно отражать продолжительность активной стадии болезни.

Утверждается, что выраженность психологических отклонений, а не длительность заболевания, должна быть принята во внимание при определении хронизации. Однако, как и везде в этой дискуссии, имеется мало доказательств того, что выраженные отклонения в стандартных измерениях указывают на прогноз. Хроничность также имеет неотъемлемую проблему номенклатуры, в которой сам термин подразумевает малую вероятность восстановления.

Те же проблемы измерения присутствуют и для других конструкций, например в случае определения неудачи или успеха лечения. Трудность заключается в динамических особенностях самого заболевания, которое по-разному протекает в том или ином возрасте. Например, прогноз и реакция на лечение, в том числе в рамках прибавки веса, у 20-летнего человека с 10-летней продолжительностью болезни и 47-летнего с 10-летней продолжительностью болезни могут значительно различаться. При этом, вероятно, нецелесообразно маркировать обоих пациентов как одинаково страдающих тяжелой формой НА.

В результате концепция «хронической НА» в качестве диагностического термина недавно была заменена более всеобъемлющим термином «тяжелая и стойкая нервная анорексия» (SE-AN; severe and enduring anorexia nervosa). Данная конструкция объединяет в себе основные симптомы, классически описываемые при НА, и перечисленные выше сложно верифицируемые характеристики, как то хроничность, тяжесть и плохой ответ на терапию.

Мышление людей с НА, будь то острой или длительной, является крайне архетипическим. В психопатологии SE-AN также преобладает стремление к худобе в сочетании с ненавистью к своему телу, а ключевым элементом является иррациональная фобия «нормальной» массы тела. У людей с НА нет простой неприязни или отвращения к набору веса; это крайне сильный, непреодолимый страх перед возможными изменениями. Более того, фактически они боятся не ожирения, а нормальной массы тела. По итогу, у пациента с НА наблюдаются погоня за

худобой, страх перед нормальным весом и глубокое пренебрежение женственными формами. Эти убеждения приводят к поведенческим изменениям с целью достижения потери веса. Такие формы поведения, как диетические ограничения, злоупотребление слабительными, рвота или чрезмерные физические нагрузки, приводят порой к значительной потере веса. Она, в свою очередь, приводит к эндокринным нарушениям, у женщин связанным с прекращением менструаций и ведущим к снижению полового влечения у обоих полов.

Хотя в клинической медицине не может быть абсолютных определений, приведенные выше данные о хроничности свидетельствуют о том, что диагноз SE-AN не следует использовать, если только болезнь не наблюдается постоянно в течение как минимум семи лет. Если у пациента было несколько ремиссий, продолжительность болезни должна быть соответственно увеличена.

Последней задачей при квалификации SE-AN является выбор подходящих маркеров клинической тяжести, учитывая клиническую гетерогенность этой популяции. Если нарушения наблюдаются в психологической, социальной и физиологической областях, трудно определить, какие области клинических симптомов являются наиболее важными для характеристики тяжелого течения. Например, возможно, что пациент имеет хронические нарушения в соматической сфере, но относительно высокофункционален с точки зрения профессиональных и социальных ролей. Сосредоточение внимания непосредственно на симптомах, связанных с РПП, столь же проблематично, поскольку пациенты с НА могут демонстрировать улучшения в одной области (например, в когнитивных доменах), но при этом иметь серьезные нарушения в другой (например, имеют хронически низкий ИМТ < 15,0).

В целом, сложность операционализации и оценки относительного веса каждой из перечисленных характеристик (длительности заболевания, тяжести симптомов, низкого качества жизни и т. д.) затормозила достижение консенсуса в отношении того, как всесторонне и конкретно определить SE-AN.

Вместе с этим существует еще один критерий, который связан с тяжелыми формами НА. Поскольку при психологическом или фармакологическом лечении многие люди с НА не выздоравливают, медицинские работники часто называют эту подгруппу пациентов с персистирующей НА резистентной или невосприимчивой к лечению [9]. Страдающие данным расстройством крайне устойчивы к терапии, часто демонстрируют отказ от помощи и у них отмечаются многочисленные эпизоды преждевременного прекращения лечения. Кроме того, такие пациенты, как правило, плохо реагируют на широкий спектр методов лечения, специально разработанных для лечения РПП и проводимых разными терапевтами. Например, нельзя сказать, что кто-то, кто годами проходил только психодинамическую терапию, но не добился восстановления веса, получил адекватное лечение и не должен рассматриваться как страдающий SE-AN. То же самое можно сказать и о тех, кто проходил исключительно когнитивно-поведенческую терапию (КПТ), даже если тип КПТ менялся или состоял только из системной терапии или консультирования по вопросам питания. Никому не известно лечение, кото-

рое может улучшить состояние конкретного пациента, поэтому нельзя предполагать наличие хронического заболевания до тех пор, пока не будет опробован разумный набор методов лечения, который в связи с имеющимися доказательствами должен обязательно включать КППТ, по крайней мере у взрослых лиц.

Различные пациенты с тем или иным анамнезом лечения будут иметь много общего друг с другом в рамках последствий длительного голодания, и поведение, которое они будут использовать для поддержания своего низкого веса, также будет выглядеть сходным в клинике, однако устойчивость пациентов к лечению или их мотивация и прогноз будут, скорее всего, сильно отличаться. В связи с этим, понимая ограниченность этого понятия для оценки тяжелых и стойких форм НА, в нашей работе, которая в большей степени направлена на раскрытие современных подходов к лечению, мы используем более классический для отечественной практики термин «резистентность» и в дальнейшем описываем резистентные формы НА (РНА).

2. Общие принципы ведения пациентов с резистентной нервной анорексией

Несмотря на то, что существует соглашение о необходимости коррекции доступных методов лечения в соответствии с уникальными потребностями популяции пациентов с РНА, особенно с учетом высоких показателей отсева во время терапии [10], эмпирических исследований, которые могли бы помочь в этом, недостаточно. Однако, вне зависимости от методической основы проводимого лечения, можно выделить ряд принципов, которые показали свою значимость при оказании помощи пациентам с РНА в клинической практике.

Бригадный подход. Междисциплинарная команда имеет основополагающее значение для обеспечения поддержки пациента и преемственности в лечении РНА. В состав команды входят специалисты в области психического здоровья (психиатры, психотерапевты, клинические психологи), которые также могут выступать в качестве координаторов оказания помощи, специалист соматического профиля для наблюдения за стабильностью показателей жизнедеятельности и общего здоровья и, по мере необходимости, диетолог. Регулярное общение между членами команды является обязательным, поощряются регулярные встречи команды, а также совместные брифинги и консультации при возникновении сложных ситуаций. В таких командно-ориентированных перспективах делается явный акцент на предотвращении карательных и принудительных вмешательств, а также на поддержке членов команды и предотвращении проблем контр-переноса. Крайне рекомендуется участие семьи в лечебном процессе. Члены семьи могут совместно с бригадой специалистов участвовать в создании плана лечения и пользоваться приобретенными навыками при уходе за пациентом. В зависимости от конкретной ситуации может оказаться необходимым расширение междисциплинарной команды или проведение новых вмешательств при ухудшении состояния.

Расширение целеполагания. Считается, что традиционные цели лечения РПП не подходят для пациентов с РНА. Подход к лечению с классической точки зрения, вероятно, приведет к увеличению случаев прекращения лечения, и поэтому терапевты должны скорректировать свои ожидания в начале оказания помощи. Терапевтические цели должны определяться с пациентом совместно на основе достижимых, реалистичных прогнозов. Клиницисты должны прямо признавать и устранять любые расхождения между своими целями и целями пациента. Врачу необходимо сохранять понимающую позицию и контролировать свои реакции при согласовании целей, находя баланс между пассивностью (т. е. постановкой слишком простых целей) и агрессией (т. е. постановкой слишком сложных целей). Следует поощрять изменения в одной или нескольких областях с пониманием того, что готовность к изменениям может зависеть от стадии выздоровления.

Возможно, самым большим отличием, по сравнению с традиционным лечением РПП, является рекомендация свести к минимуму приоритет на увеличение веса в популяции пациентов с РНА. Другой подход подразумевает, что увеличение веса остается основной целью, а лечение должно поощрять небольшие шаги к ней. Заниженные ожидания в отношении прибавки массы тела часто обсуждаются в рамках модели «снижения вреда», подразумевающей необходимость уменьшения последствий от существующего поведения, связанного с РПП, при сведении к минимуму страданий пациента по поводу возможного увеличения веса. Одним из примеров цели лечения, основанной на принципах «снижения вреда», может быть достижение стабильности соматического состояния при низком минимальном весе.

Когда важность увеличения веса сводится к минимуму, лечение может быть сосредоточено на других областях, таких как улучшение питания, которое не обязательно повлияет на вес, или устранение факторов, поддерживающих РПП, например таких как неадекватные когнитивные установки. Также рекомендуется уделять основное внимание результатам, не связанным с РПП, включая улучшение социального функционирования и качества жизни за счет увеличения количества различных общественных и досуговых мероприятий, улучшения самообслуживания, повышения независимости и надежды на будущее. Таким образом, несколько векторов оценки и обсуждения могут способствовать комплексным психосоциальным вмешательствам в разных областях: психологической, телесной, семейной, профессиональной/академической, социальной, жилищной и финансовой.

Сосредоточение на альянсе. Для обеспечения процесса сотрудничества требуется прочный терапевтический союз между терапевтом и пациентом с РНА. Этого можно добиться, создав терапевтическую среду, которая основывается на терпении, уважении, автономии, одобрении, сочувствии и принятии. М. Golan (2013) описывает этот процесс как «расширение прав и возможностей пациентов в стремлении помочь им достичь того, что для них важно» [11]. Клиницисты могут создать альянс, предоставив четкое обоснование предлагаемых терапевтиче-

ских подходов и изучив прошлый опыт лечения пациента, чтобы понять его амбивалентность или пессимизм в отношении них. Имея дело с амбивалентностью пациента в отношении лечения, следует избегать борьбы за власть. Альянс может быть сформирован на основе расстановки приоритетов с помощью сократического опроса и выявления ценностей пациента или при использовании мотивационного интервью. Повышенное внимание к терапевтическому альянсу может усилить приверженность пациентов к лечению и послужить основой для изменений. Как это ни удивительно, но данные свидетельствуют о том, что пациенты с РНА могут формировать достаточно сильные терапевтические союзы при различных методах лечения [12].

Установка ограничений. Хотя сотрудничество приветствуется в качестве основного подхода, создание ограничений рекомендуется как важный инструмент для соблюдения режима лечения и поддержания безопасности пациентов. Обеспечение ограничений с самого начала оказания помощи имеет решающее значение, особенно требования к мониторингу медицинской безопасности и установлению четких критериев медицинской стабилизации. Гибкие контракты на лечение или планы ухода могут помочь сформировать четкие ожидания касательно результатов и послужить отправной точкой для обсуждения аспектов несоблюдения режима терапии. Специалисты должны сообщать пациентам о «серьезных намерениях и обязательствах», но быть осторожными, чтобы избегать «боев» за контроль или принятия карательных решений. В случае несоблюдения пациентом режима лечения врачи могут принять решение об уменьшении его интенсивности на какое-то время. В случае принятия решений о невмешательстве на этом этапе необходимо обеспечить поддержку пациента со стороны членов семьи.

В целом, лечение пациентов с РНА характеризуется постоянной оценкой рисков и преимуществ проводимых вмешательств, которые должны проводиться до тех пор, пока от них существует хотя бы небольшая польза. J. Yager (2020) также обсуждает паллиативные подходы к пациентам, которые не реагируют на какое-либо вмешательство и чье заболевание ограничивает продолжительность жизни [13], хотя другие точки зрения не одобряют паллиативное лечение и сосредоточены на продолжении поощрения изменений [14]. В качестве альтернативы клиницисты могут рассмотреть возможность недобровольной госпитализации, при этом необходимо помнить о необходимости юридической поддержки таких решений.

Дельфийское исследование РНА предоставляет некоторые доказательства того, что эксперты согласны во многих основных компонентах лечения, таких как установление хороших терапевтических отношений, постановка совместных целей лечения и осуществление «маленьких шагов» к цели [5]. Однако с клинической точки зрения крайне полезными могут являться и другие аспекты лечения, например участие в поддержке и терапии пациента членов его семьи и обучение пациента социальным навыкам.

Многие специалисты выступают за то, что амбулаторные условия лечения для пациентов с РНА являются наиболее обоснованными при сохранении медицин-

ской стабильности [7, 11], в связи с тем, что в этом случае усиливаются чувства контроля и автономии у пациента. Альтернативное мнение выступает за специализированное стационарное лечение, поскольку комплексная, многопрофильная помощь, необходимая для лечения РНА, может быть предоставлена только при госпитализации в стационар [15]. Вместе с тем доступ пациентов к стационарному лечению бывает ограничен институциональными и медицинскими факторами, и в этих случаях единственной альтернативой является хорошо скоординированное амбулаторное лечение [16].

О промежуточной перспективе свидетельствует модель COPP (The Community Outreach Partnership Program) [14], при которой предоставляется амбулаторное лечение с легкодоступными стационарными услугами, которые обеспечиваются той же лечебной бригадой. Подход COPP может также предлагать специализированные медицинские вмешательства в амбулаторных условиях (например, назогастральное питание на дому). Очевидно, что различия в рекомендуемых условиях лечения теми или иными клиницистами говорят об отсутствии четко определенного и комплексного подхода к РНА и, вероятно, подчеркивают клиническую реальность того, что эти пациенты будут использовать различные уровни помощи в зависимости от места проживания и доступа к медицинским услугам.

История пациентов с РНА часто отмечена многочисленными неудачными госпитализациями, сопровождающимися травмирующими воспоминаниями о навязанных медицинских вмешательствах. Описанные выше практические рекомендации подчеркивают исключительную важность установления реалистичных целей таких вмешательств и определения того, предполагает ли мотивация пациента, что симптоматическое и психологическое лечение будет осуществимо. Не сбрасывая со счетов ценность хорошо организованной стационарной помощи, по опыту, многие тяжелобольные пациенты выздоравливают благодаря программам расширенного ухода, оказываемого в дневных стационарах. Обстановка в этих условиях часто более привлекательна для пациентов с РНА; в свою очередь, они дольше остаются под опекой, и, таким образом, мотивация к увеличению веса и изменению образа жизни, какой бы ограниченной она ни была, со временем может усилиться.

3. Стационарное лечение пациентов с резистентной нервной анорексией

Пациенты с РНА страдают от различных медицинских осложнений, связанных с тяжестью и хроническим течением болезни. Эти осложнения, которые могут включать риск неминуемой смерти, иногда требуют рассмотрения вопроса о госпитализации. Хотя существует множество рекомендаций по медицинским показаниям для госпитализации пациентов с НА, отдельной темой является рассмотрение ее необходимости в случае резистентных форм заболевания.

Хотя такие люди могут не воспринимать «выздоровление» как цель или то, к чему они стремятся, они могут сформулировать разными способами свою заин-

тересованность в улучшении своей жизни в целом или в поддержании общего состояния здоровья. При решении вопроса о госпитализации следует учитывать ряд особенностей пациентов с РНА, которые:

- пессимистично относятся к шансам на то, что рутинное лечение окажется для них полезным;
- не могут представить себе возможность «выздоровления», если одним из его основных критериев является прибавка веса;
- готовы, прежде всего, к постепенному улучшению своего состояния и уменьшению симптомов болезни;
- заинтересованы в изучении способов улучшения общего качества жизни;
- не желают умирать и готовы при определенных обстоятельствах обратиться в больницу, чтобы улучшить свое общее состояние.

Поскольку принятие решения о стационарном лечении является многоступенчатым процессом и связано не только с оценкой особенностей пациента и его мотивации, но также и с организационными и режимными моментами, следует приложить максимальные усилия для того, чтобы уменьшить степень напряжения у пациента и его родственников в случае осуществления госпитализации. Для этого рекомендуется совместно с ним обсудить цели стационарного лечения и сформулировать терапевтический контракт.

Постановка целей как совместный процесс. Постановка целей осуществляется пациентом при участии клинициста и сосредоточена на том, чтобы сформулировать основные цели лечения и спланировать работу над наиболее достижимыми и конкретными из них. Клиницист играет важную роль в оказании помощи пациенту в формулировании его целей таким образом, чтобы это было понятно как пациенту, так и врачу. Например, пациент, который желает набрать некоторое количество веса и в то же время планирует каждый день уходить из палаты на несколько часов, чтобы перемещаться по территории больницы, ставит необоснованные условия при поступлении, которые помешают ему достичь заявленной цели. Это несоответствие требует уважительного обсуждения деталей госпитализации с ним. Такой процесс, в целом, напоминает сочетание мотивационного интервьюирования и психообразования, а клиницисты, обсуждающие такие цели, должны иметь терпеливое и непредвзятое отношение. Клиницист может быть авторитетным, то есть действовать как эксперт по РНА, но не авторитарным, и должен очень внимательно относиться к автономии пациента.

Формулирование терапевтического контракта. Контракт должен включать четкое описание того, как будет проводиться лечение, на основе каких результатов планируется переход на амбулаторное наблюдение и какие альтернативные методы лечения могут быть использованы в зависимости от результатов лечения. Эти элементы контракта будут определять результат, по крайней мере, с точки зрения пациента.

Все этапы и соответствующие им процедуры должны быть оговорены в терапевтическом контракте, необходимость подписания которого преследует не-

сколько целей: вовлечение пациента и его родственников в процесс лечения; формирование активной позиции у пациента, с помощью принятия и разделения с врачом ответственности за результаты лечения; повышение мотивации к лечению, с помощью участия пациента в процессе разработки и протоколирования данного контракта; формирование адекватного и понятного пациенту плана лечения; преодоление стремлений пациента манипулировать специалистами или родственниками.

В контракте необходимо обозначить: (1) режимные меры, такие как приемы пищи, прогулки и отпуска на выходные; (2) режим посещения и контактов с родственниками; (3) режим совместных (со специалистами) встреч с родственниками; (4) основные планируемые изменения, включая, но не обязательно, увеличение веса; (5) участие пациента во всех предписанных мероприятиях; (6) какие меры может предпринять врач, если часть условий не соблюдается пациентом; (7) условия, при которых пациент может быть преждевременно выписан или при которых он может покинуть стационар по своему желанию.

Так как терапевтический контракт является мерой психологического воздействия, то необходимо подойти со всей серьезностью к составлению данного документа. Желательно иметь готовый шаблон (бланк), который будет заполняться в процессе беседы с пациентом. Данный контракт подписывают все участники процесса (пациент, родственники пациента, психиатр, другие специалисты). Документ сохраняется до конца лечения. Возможно составление нового соглашения, если изменяются некоторые условия. Все соглашения сохраняются до конца лечения.

Принудительное лечение. Рассмотрение подходящих обстоятельств и обоснований для принудительного лечения РНА сопряжено с многочисленными проблемами. Это связано с продолжающимися спорами о характеристиках группы, для которой это оправдано, и о том, можно ли принять отказ пациента от лечения, если он может привести к его смерти. В целом, клиницисты считают, что для более молодых пациентов и для пациентов, которые болеют всего несколько лет, следует приложить значительные усилия для проведения лечения, даже вопреки их желанию. Это касается и принудительного лечения, по сути направленного на спасение и поддержание жизни, которое, возможно, позволяет понять пациентам, что они все-таки нуждаются в помощи.

Сложнее, однако, лечение и его юридическое обоснование для пациентов с РНА, которые страдали в течение десятилетий и едва поддерживают жизнь. Если есть один определенный факт о принудительном лечении, так это то, что его всегда следует проводить с максимальным достоинством и уважением по отношению к пациенту. Необходимо учитывать вероятное нестабильное психическое состояние пациента, особенно в отношении самооценки. При проведении принудительного лечения следует принять во внимание следующие клинические принципы:

1. Принуждение никоим образом не должно исключать психотерапию и не должно быть для нее противопоказанием.

2. Пороговым значением для принудительной госпитализации должен быть ИМТ менее 13 кг/м², поскольку имеются некоторые свидетельства того, что риск смерти возрастает ниже этого порогового значения. Однако это не следует рассматривать как единственный параметр, и необходимо также учитывать другие показатели, такие как склонность к суициду, электролитный дисбаланс и сердечная аритмия.

3. Успешный результат будет заключаться в сохранении работоспособных терапевтических отношений и сохранении поддерживающей среды. Поэтому в этом контексте важно, чтобы принуждение было как можно менее ограничительным и длилось как можно меньше времени.

4. С самого начала следует приложить все усилия, чтобы побудить больного к самостоятельному приему пищи.

5. Терапевтические вмешательства не должны центрироваться исключительно вокруг достаточного приема пищи и увеличения веса.

6. Участие членов семьи имеет решающее значение и должно происходить всякий раз, когда представляется возможность.

7. Конечной целью является не увеличение веса до оптимальных показателей, а возвращение отношений сотрудничества без необходимости применения силы принуждения.

Необходимо помнить, что всякий раз, когда происходит нарушение сотрудничества между клиницистом и пациентом и применяется принудительное лечение, такое как назогастральное кормление, существует реальный риск усиления психологического стресса. Его следует применять только в тех редких случаях, когда пациент находится в непосредственной опасности или не может реагировать на более консервативные методы лечения. В некоторых ситуациях пациенты могут осознавать свою неспособность есть и даже попросить или с готовностью принять назогастральное питание. В таких обстоятельствах при полном сотрудничестве пациента такие вмешательства обычно приводят к минимальному дистрессу. Однако риск здесь заключается в том, что, когда будет установлено, что назогастральный зонд не показан клинически, пациент может утверждать, что он не может получать адекватное питание без него, и прекращать прием пищи каждый раз, когда предпринимается попытка его удаления.

В конечном счете, терапевтическая среда всегда должна поощрять таких пациентов к более эффективному участию в собственном лечении, к возможности делать осознанный выбор в наименее ограничительной среде. До этого времени предоставление возможности лечения должно быть поставлено за пределы индивидуальной автономии. Только после того, как пациент с РНА будет госпитализирован в специализированное учреждение, можно начать путь к выздоровлению.

Отказ от лечения и смерть пациента. По нашему мнению, для тех, кто работает с этой группой пациентов, сохранение надежды на выздоровление или улучшение даже перед лицом давней или очень тяжелой болезни является наиважнейшим саногенным фактором. Вместе с тем также важно реалистичное понимание

того, что смерть является одним из вариантов исхода на любых стадиях течения НА.

Начальная фаза НА, длящаяся 1–2 года, обычно характеризуется крайней медицинской нестабильностью и часто очень низким весом. Нестабильность связана с тем, что организм пытается приспособиться к ситуации хронического голодания. По-видимому, уже на этом этапе болезни наблюдается увеличение смертности. Считается, что более активное лечение, особенно у подростков, может способствовать снижению уровня смертности на ранних стадиях заболевания.

Средняя фаза болезни, фаза «стабильного заболевания», продолжается от 10 до 30 лет и характеризуется достаточно стабильным весом пациента на низком уровне, а также сохранением некоторого уровня функционирования в их жизни. Хотя смерть может наступить на этой стадии болезни, это обычно происходит как «несчастный случай», связанный с временной нестабильностью соматического состояния или сопутствующими психическими проблемами, такими как тяжелая депрессия с суицидальной попыткой, а не как следствие низкого веса.

Отличительной чертой третьей, или терминальной, фазы болезни является возвращение медицинской нестабильности, включая неожиданную и непреднамеренную потерю веса после длительного периода второй фазы. Эта заключительная фаза длится 2–5 лет, и вернуть пациента в «стабильное» состояние предыдущей фазы практически невозможно. Пациент должен сделать последнее усилие, чтобы попытаться выздороветь, в противном случае он умрет.

Нет никакого смысла отказывать в спасении жизни или предлагать паллиативную помощь человеку на первых двух стадиях болезни. Сохранение надежды на возможное улучшение состояния является наиболее подходящей клинической позицией при оказании помощи таким пациентам. Большинство из них скажут, что, хотя не стали бы добровольно просить о принудительном лечении, они не хотят умирать, и согласятся, возможно, неохотно, что принудительное вмешательство было бы в их интересах.

Когда пациент вступает в терминальную фазу болезни, необходимо открытое обсуждение с пациентом и его семьей очевидного негативного течения болезни, вероятного прогноза и возможных вариантов решения проблемы. Полезно быть добрыми, сострадательными и терпеливыми по отношению к пациенту и его семье в этой ситуации.

Пациенты в возрасте около 30 лет и старше, как правило, способны понять, что с ними происходит, и участвовать в обсуждении того, как действовать дальше. Более молодые пациенты, в возрасте от 20 до 30 лет, у которых был более короткий период «стабильной болезни», как правило, с большим трудом участвуют в таких дискуссиях. В этом случае наиболее вероятный прогноз — преждевременная смерть. В то же время мы отмечаем, что существенное или полное восстановление все же остается возможностью, хотя и маловероятной. Затем мы обращаемся за советом, как действовать дальше, к пациенту и, если он вовлечен, к семье. Реакция пациентов в этой ситуации может быть вариабельна. Многие

самостоятельно на каком-то уровне осознают, что их состояние ухудшается. Другим пациентам требуется более одной встречи и некоторое время, чтобы принять решение относительно предоставленной информации об их здоровье и перспективах. Очень немногие совершенно не в состоянии осознать, что их состояние изменилось в негативную сторону. Стоит тщательно подумать о природе надежды и отчаяния у таких пациентов, а также о роли клинициста в работе с этими аспектами.

Есть небольшая группа пациентов, которые примут четкое решение, что они просто хотят, чтобы их оставили в покое, и что они не желают никаких вмешательств любого типа. Один из способов, в котором такие решения реализуются, заключается в том, что пациент просто исчезает и не взаимодействует с клиницистами любой специальности. Иногда пациенты могут захотеть продолжить встречи с терапевтом для получения эмоциональной поддержки или советов по состоянию здоровья и сохранению функциональности в некоторых аспектах жизнедеятельности.

Когда пациенты решают отказаться от дальнейшего вмешательства, семьи могут не согласиться с этим решением. Это может быть чрезвычайно сложной ситуацией для разрешения. Мы рекомендуем приложить все возможные усилия — возможно, в течение значительного периода времени — чтобы собрать пациента и семью вместе для принятия решений о том, что делать, а что нет. Такие встречи могут быть очень напряженными, и некоторые семьи просто не согласятся сдать-ся перед лицом возможной смерти их любимого человека. В этом случае может быть предложен вариант паллиативного лечения.

4. Психологические методы лечения резистентной нервной анорексии

4.1. Специализированная поддерживающая терапия

SSCM (Specialist Supportive Clinical Management) была разработана как стандартизированное амбулаторное лечение для поддержки людей с НА посредством обучения, консультаций, терапевтических рекомендаций и успокоения [17]. Она проводится в амбулаторных условиях в виде еженедельных сеансов в течение 20 или более недель в зависимости от тяжести заболевания. Лечение направлено на то, чтобы помочь пациенту постепенно нормализовать свое пищевое поведение и набрать вес посредством мониторинга физического здоровья, клинической оценки и терапевтического сопровождения. Сопровождение включает в себя психообразование, советы по питанию и поддержку в постановке целей и понимании связи между симптомами РПП и ненормальным пищевым поведением. Терапевт дает советы и рекомендации, а также побуждает пациента взять на себя ответственность за изменения, поощряет выражение чувств, изучает индивидуальные проблемы и потребности пациента и помогает ему осознать, что с ним происходит. Поддерживающая психотерапия как дополнительный метод может обеспечивать вмешательство при возникновении кризисов для обучения стратегиям преодоления различных, в основном стрессовых, ситуаций без повторения

стереотипных пищевых реакций. Этот вид терапии является основным во время и после других вмешательств. Чаще всего используется в качестве индивидуальной терапии.

Данные рандомизированных клинических исследований (РКИ) предполагают, что SSCM по крайней мере сопоставим с КПТ и межличностной терапией в отношении положительных результатов и выраженности патологических проявлений при НА [18]. S. Touyz с соавт. (2013) поддержали SSCM как подходящую терапию при оказании помощи пациентам с РНА, где первичным исходом не являлся набор веса [7] (SSCM-SE; specialist supportive clinical management for severe and enduring anorexia nervosa).

В SSCM-SE терапия проходит через три перекрывающихся фазы: начальную, среднюю и фазу завершения и планирования. На первом этапе SSCM-SE основное внимание уделяется выявлению и анализу симптомов, согласованию целевого веса и предоставлению индивидуальной динамической формулировки болезни через психообразование. На втором этапе осуществляется коррекция питания и проводится постоянное консультирование с мониторингом физического состояния пациента и поддерживающей психотерапией. Заключительный этап направлен на анализ итогов терапии и планирование процессов после ее завершения. SSCM-SE не имеет явных стратегий повышения мотивации. Мотивации способствуют использование поддержки и поощрения, предоставление психообразовательных материалов и, что наиболее важно, общее понимание факторов, которые могут препятствовать изменениям. Раздаточные материалы должны быть исчерпывающими и обширными. При РНА пациенты могли получать такую информацию раньше или сами искали ее, но важно вернуться к соответствующим областям и обновить их с учетом новых достижений в этой области знаний. Например, получены данные о том, что лечение остеопении при РНА возможно при более активном вмешательстве [19].

SSCM-SE проводится в течение 30 еженедельных сеансов в соответствии с фазами: 1–5, 5–27, 27–30. В клинической практике количество и интенсивность сеансов должны отражать потребности пациента. Однако все фазы, включая завершающую, являются неотъемлемой частью SSCM-SE, и ожидается, что в клинической практике длительность терапии должна составлять примерно 12 месяцев при еженедельных сеансах. Частота сеансов может быть снижена на заключительном этапе, при этом целесообразно предложить пациенту последующие или «бустерные» сессии. Некоторым пациентам с РНА потребуются расширенная терапия или более интенсивное лечение, включая периоды госпитализации для медицинской стабилизации во время или после SSCM-SE.

Начальная фаза. Оценка имеет решающее значение на первом этапе и включает в себя подтверждение диагноза и заверение пациента в том, что терапевт понимает его проблемы. В SSCM-SE важно признать возможное разочарование от «попытки войти в одну реку дважды» и подчеркнуть, что, хотя терапия может напоминать прошлый негативный опыт, но надежда на выздоровление не оставлена, хотя цели терапии сместились на уменьшение воздействия болезни на

качество жизни человека [20]. Полный психиатрический, медицинский, семейный и личный анамнез, включая обзор симптомов РПП и оценку текущего рациона питания, проводится для разработки этиологической формулировки на временной шкале, отображающей жизнь человека. Анализ включает предрасполагающие, провоцирующие и поддерживающие заболевание факторы. Также исследуются защитные факторы или те, которые способствуют устойчивости. Формулировка случая пишется или рисуется с добавлением сведений о конкретном пациенте, затем совместно обсуждается с пациентом и используется в качестве основы для определения приоритетов лечения. В SSCM-SE важно, чтобы причины предыдущих неудач лечения (и текущие препятствия для лечения) были включены в состав формулировки.

Психообразование на этом этапе носит комплексный характер и должно резонировать с формулировкой. Подчеркивается, что РНА является заболеванием с серьезными неблагоприятными последствиями. Пациентов следует побуждать думать о том, что им нравится и не нравится в контексте информации о питании и о том, что может негативно или позитивно влиять на пищевое поведение. Хорошее питание описывается в рамках трехвекторной модели «разнообразия/регулярности/достаточности». Пациентам сообщают, что ненормально «исключать» определенные продукты из своего рациона. Представляется концепция «здорового диапазона веса», но без предположения, что это достижимо или будет целью терапии в ближайшее время.

Пациентов следует поощрять к размышлениям о медицинских, психологических последствиях и поддерживающих факторах заболевания, в том числе о том, как у них может измениться ситуация при уменьшении психических и соматических симптомов болезни, чтобы повысить мотивацию. Терапевт подробно рассказывает о предстоящих проблемах и о том, как планируется поддерживать пациента в осуществлении изменений. Предыдущий инвалидизирующий опыт лечения и психологический вред, который он мог причинить, обсуждаются с пациентом, и предпринимаются шаги для того, чтобы уменьшить вероятность повторения негативного опыта.

После оценки устанавливается фокус симптомов, согласовываются цели терапии и определяется индивидуальный контрольный список целевых симптомов. Обычно ставится от двух до пяти целей, и, хотя их количество может варьировать, никогда не должно быть меньше двух целей. По крайней мере одна цель должна быть связана с уменьшением конкретного симптома НА (например, снижение беспокойства по поводу возможности есть на глазах у других или уменьшение выраженности рвотного поведения), а еще одна цель должна быть направлена на улучшение более общего аспекта качества жизни (например, сохранение работы или формирование новых адаптивных навыков совладания со стрессом вместо самоповреждающего поведения). Часто цели могут быть разделены на мини-цели на пути к достижению положительного результата. При этом они могут быть значительно меньше, чем в обычной SSCM для острой НА, поскольку подразумевается улучшение состояния в различных аспектах функционирования,

а не выздоровление. Отсутствие целей — не вариант. Для постановки целей качество жизни концептуализируется в ряде областей: семейные/партнерские отношения, дружба, род занятий (работа/образование), хобби/интересы, социальная деятельность и финансовая безопасность. Для достижения результатов в этих областях контрольный список целевых симптомов разрабатывается таким образом, чтобы обеспечить структуру сессий и гарантировать, что основное внимание будет по-прежнему уделяться симптомам НА.

Средняя фаза. В промежуточной фазе две части терапии составляют ее содержание: клиническое ведение и поддерживающая психотерапия. Ни одна из них не имеет приоритета, и в центре внимания каждого сеанса находится пациент и его потребности, а не ожидания терапевта. Вопросы предыдущих сессий также могут быть рассмотрены на этой фазе лечения.

При клиническом ведении терапевт обращается к контрольному списку целевых симптомов, чтобы оценить общий прогресс пациента. Изменения валидизируются и подкрепляются терапевтом. Поощряется регулярное питание, а также дальнейшее обсуждение и разъяснение информации, представленной в психологических образовательных материалах, о необходимости качественного и количественного изменения рациона. Пациентов также можно поощрять принимать пищу вместе с людьми, с которыми они живут, при условии, что им это не доставляет значимого дискомфорта. На протяжении всего этого этапа необходимо удерживать внимание на симптомах.

Основной подход в поддерживающей психотерапии заключается в том, чтобы побудить пациента озвучивать другие проблемы или темы, которые его беспокоят. Обычно такое обсуждение инициализируется открытыми вопросами, например, «Расскажите мне о том, как прошла ваша неделя». Терапевт должен выражать положительное отношение к пациенту и искренний интерес к его проблемам, внимательно слушая и используя эмпатические реакции (например, «вероятно, вам в этой ситуации было тяжело / у меня это вызывает беспокойство»).

Изменения поощряются и поддерживаются во время консультаций, в том числе с помощью терапевтических советов. Совет дается не для того, чтобы решить проблему за пациента, а для того, чтобы дать ему возможность продумать пути решения проблемы, или, иначе говоря, способствовать «его спокойствию принять то, чего он не может изменить, его мужеству изменить то, что он может изменить, и его мудрости отличить одно от другого».

В отличие от динамической психотерапии здесь не предпринимаются попытки дать интерпретации, активизировать психологические инсайты или проанализировать динамику терапевтических отношений. Иногда будет уместно сделать прямое внушение, но в контексте хронического заболевания терапевт должен осознавать, что пациент, возможно, уже слышал такой совет раньше.

Пациентов взвешивают на каждом сеансе, но, в отличие от SSCM, изменение веса и физическое состояние не должны быть в центре внимания, если только пациент не чувствует себя плохо и не нуждается в более интенсивной медицинской помощи. В клинической практике, если SSCM-SE проводится немедицинским

работником (например, психологом), пациент также должен будет посещать врача-психиатра или врача общей практики. Эти визиты к врачу обычно происходят ежемесячно, но могут потребоваться и более частые посещения.

Сотрудничество имеет основополагающее значение для SSCM-SE, и терапевт напоминает пациенту, что они работают в команде и борются с болезнью вместе. Уместно быть откровенным и использовать такие фразы, как «мы сделаем это вместе» или «мы работаем как одна команда». В SSCM-SE пациенты (и терапевты) могут иметь точки терапевтического нигилизма. Когда пациенты чувствуют, что терапия не работает, терапевт должен подчеркнуть любые положительные изменения и достижения, которых они достигли на сегодняшний день. Терапевт может размышлять о ранее выявленных барьерах на пути к изменениям, а также может пересмотреть и, возможно, изменить цели лечения, чтобы они соответствовали текущему уровню мотивации и способности пациента к изменениям.

Цели могут быть пересмотрены, чтобы быть более мелкими и достижимыми, но вместе с тем значимыми, и тем самым это может восстанавливать у пациента чувство самоэффективности и веру в лечение. Чтобы сохранить доверие к лечению, терапевты должны напоминать себе и пациентам, что цель не в полном излечении или выздоровлении, а в небольших и простых изменениях, например, таких как сокращение количества обращений в отделение неотложной помощи. При работе в этой области терапевтам необходимо обладать навыками регуляции своего эмоционального состояния при постоянном самонаблюдении или супервизии, на случай если стремления пациента не совпадают с их собственными.

Фаза завершения и планирование. Заключительной фазой SSCM-SE является прекращение и закрытие терапевтических отношений. Важно предвидеть и нормализовать финальные проблемы, такие как чувство грусти и потери. Заключительный этап включает в себя повторение полученных знаний и навыков. Совместно с пациентом клиницист формирует «фокус на будущее», при котором ожидаются дальнейшие изменения, рассматриваются будущие цели, а также обсуждается и планируется дальнейшее лечение или варианты лечения в зависимости от обстоятельств. В РКИ SSCM-SE взрослые пациенты с более тяжелым заболеванием и депрессией, возможно, лучше реагировали на КПТ [21], и поэтому можно ожидать, что некоторые пациенты, прошедшие SSCM-SE, могут получить пользу от дальнейшего лечения или смещения акцента на более специализированный подход под руководством терапевта.

Предполагаемые механизмы изменений в SSCM-SE. Существуют ключевые особенности SSCM-SE, которые имеют особое значение в лечении тяжелых форм нарушений и делают его привлекательным для группы пациентов с РНА. К ним относится гибкий подход, при котором лечение адаптируется к конкретным потребностям пациента, а его автономия поощряется посредством совместного процесса «постановки целей». Хотя стратегии решения некоторых проблем могут быть предложены в процессе терапии, они никогда не требуют обязательного выполнения. Нет никаких «домашних заданий» или экспозиции. Пациент устанавливает

ливаает повестку дня, при этом и терапевт, и пациент соглашаются с тем, что цели не обязательно должны охватывать концепцию «лечения». В соответствии с этим повышенное внимание уделяется заверению, поощрению, психологическому обучению и поддерживающим советам.

Вероятно, что, несмотря на низкий уровень мотивации к снижению массы тела и уменьшению симптомов, низкая убыль пациентов, обнаруженная в РКИ SSCM-SE, была связана с тем, что изменения были сосредоточены на качестве жизни, а не на восстановлении массы тела [22]. Несмотря на это, изменения симптомов РПП были связаны с улучшением качества жизни [23], подтверждая двойную роль клинического ведения и поддерживающей психотерапии при SSCM-SE.

SSCM-SE включает в себя помимо прочего другие функции, а именно поощрение социализации и создание систем поддержки, не связанных с системой здравоохранения. Стимулируется «медленное продвижение» на начальных стадиях, когда акцент делается не на восстановление веса, а на установление прочных терапевтических отношений при обеспечении медицинской безопасности. В SSCM-SE подчеркивается важность повышения самооценки и самостоятельности пациентов, а также необходимость адаптации терапевтических подходов в зависимости от разной степени мотивации и готовности к изменениям у них.

Помимо этих неспецифических особенностей, SSCM-SE также имеет некоторые общие черты с другими эффективными методами лечения, такими как КПТ для РНА. Например, в обоих случаях проводится психообразование, включая обсуждение особенностей питания, формулируются общие цели по уменьшению симптомов РПП, стимулируется нормализация пищевого поведения с акцентом на улучшение качества жизни, имеется минимальный фокус внимания на весе как основной цели лечения. Неизвестно, насколько эффективность SSCM-SE связана с тем, что является общим с другими методами лечения, а не с тем, что ее отличает, и только дальнейшие исследования на более крупных выборках позволят выявить более четко предполагаемые механизмы изменений.

4.2. Когнитивно-поведенческая терапия резистентной нервной анорексии

КПТ, пожалуй, наиболее широко оцениваемая и распространенная психотерапия РПП [24]. Обладая сильнейшей доказательной базой в лечении нервной булимии, КПТ также доказала свою эффективность при лечении компульсивных переяданий и НА [25,26]. Одним из существенных ограничений исследований, оценивающих эффективность КПТ при РПП, является то, что они обычно исключают лиц с устойчивой патологией пищевого поведения, особенно в случае НА. Обоснование такой стратегии было основано на предпосылке, что люди с РНА вряд ли будут реагировать на терапию, и, следовательно, ограниченные ресурсы должны быть направлены на другие случаи, где существует больше доказательств эффективности лечения. К сожалению, до недавнего времени такая предвзятость в этой области приводила к неспособности разработать соответствующие методы лечения лиц с РНА, оставляя терапевтов и пациентов без доказательной базы.

Имеются данные о том, что КПТ эффективна в снижении рецидивов у пациентов с умеренной и тяжелой НА после восстановления массы тела в больнице [27]. Было показано, что специализированная индивидуальная КПТ, направленная на профилактику рецидивов, более эффективна, чем консультирование по вопросам питания [28] или обычное лечение [29]. Однако в прошлом мало внимания уделялось амбулаторным методам лечения лиц, отказывающихся от госпитализации или других видов лечения, направленных на восстановление массы тела.

Признание того, что доступные методы лечения НА имеют ограниченный успех и что болезнь протекает хронически у значительной части людей, привело к переосмыслению приоритетов и целей терапии для людей с РНА. В то время как традиционная КПТ отдает приоритет целям лечения, которые сосредоточены на устранении симптомов РПП и возвращении к нормальному функционированию, лечебное вмешательство для лиц с РНА основано на модели «восстановления», которая смещает фокус и цели лечения. Модель «восстановления» выросла из признания того факта, что некоторые люди с хроническими психическими заболеваниями могут вести полноценную и приносящую удовлетворение жизнь, даже несмотря на сохраняющиеся симптомы [30]. В этой парадигме особое внимание уделяется надежде, расширению возможностей, личному контролю, целям/смыслу/качеству жизни и управлению симптомами [31].

Подход «снижения вреда», разработанный G. Marlatt (1998), в свою очередь предполагает сосредоточение внимания на непредвзятом анализе поведения и его последствий [32]. Цель состоит в том, чтобы стимулировать любые шаги на пути уменьшения вреда, который человек может себе нанести в связи с сохраняющимися симптомами заболевания. Этот подход не является паллиативным и не исключает дальнейшего лечения, направленного на устранение симптомов. Модель «восстановления» и подход «снижения вреда» основываются на сотрудничестве между терапевтом и пациентом с упором на повышение самоэффективности пациента в отношении целей и изменений. Таким образом, КПТ для РНА сосредотачивает внимание на индивидуальных целях, определенных пациентом в соответствии с его приоритетами и ценностями. При этом терапия основана на предпосылке, что людям, которые продолжают страдать от тяжелых РПП, можно помочь вести более полную и качественную жизнь.

Длительность. Использование ограниченного по времени основного курса КПТ идеально подходит для РНА, поскольку он обеспечивает основу для подводящих целей, импульс для эффективного использования времени и усиливает мотивацию для дальнейшего лечения. Дополнительные курсы могут быть предложены через определенные промежутки времени пациентам, для которых КПТ оказалась желательной и эффективной формой лечения. В среднем курс лечения составляет 30 сеансов в течение восьми месяцев [7]. Желательно договориться о занятиях два раза в неделю в течение первых четырех недель, чтобы обеспечить «хороший старт» терапии.

Цели лечения. Хотя для терапевта и пациента всегда важно согласовать цели лечения, при РНА это важно вдвойне. Пациенты могут быть приятно удивлены

терапевтом, который интересуется их целями и не настаивает на том, что увеличение веса и улучшение питания являются главными результирующими терапии. Чувство разочарования или безнадежность могут мешать пациенту адекватно представить, каковы его цели. Поэтому обсуждение их возможных вариантов может занять некоторое время.

Цели «снижения вреда» руководствуются всеобъемлющим принципом снижения негативного воздействия РПП для повышения качества жизни без ожидания полного устранения симптомов болезни. В этом контексте цели лечения РПП определяются для достижения основ качества жизни. Например, если человек с РНА чувствует себя социально изолированным и хотел бы иметь более полноценные дружеские отношения, цели терапии, связанные с симптомами РПП, будут сформулированы в такой степени, чтобы помочь человеку достичь этих более широких целей качества жизни. Вместо того, чтобы стремиться к увеличению веса, которое привело бы человека к «нормальному» диапазону с возобновлением менструации, цель может быть ограничена достаточным набором веса для повышения функциональных компетенций, или увеличением потребления калорий и разнообразия пищи для облегчения участия в социальной жизни. КППТ для РНА также может быть сосредоточена на получении соответствующей медицинской (например, стоматологической или гастроэнтерологической) помощи и прекращении или сокращении поведения, которое является опасным для жизни.

Цели «качества жизни» для людей с РНА могут включать в себя: улучшение физического самочувствия, уменьшение чувства одиночества, улучшение понимания потребностей других людей и валидации их беспокойства о здоровье пациента, изменение модели отношений с другими за пределами роли больного и нуждающегося в помощи человека, более активное участие в общественной жизни, уменьшение страхов перед приемом пищи на глазах у других людей и т. д. Хотя список возможных целей обширен, терапевтическая задача на раннем этапе состоит в том, чтобы определить ту из них, которая имеет наиболее высокий приоритет для пациента и имеет наиболее высокую вероятность успеха. Прежде чем перейти к плану действий, цель должна быть определена в четких и измеримых понятиях. Например, общая цель снижения социальной изоляции может быть реализована для текущего курса КППТ путем улучшения отношений с одним или двумя конкретными людьми или посещения социальных мероприятий один или два раза в неделю. Желательно дополнительно уточнить, что это могут быть за люди или мероприятия, и в чем могут быть трудности при реализации запланированных действий. Точно так же, если целью является улучшение питания, это должно быть определено в конкретных терминах, чтобы было ясно, какие продукты следует есть и как часто. Оперативная цель должна быть рассчитана таким образом, чтобы ее можно было достичь в течение нескольких месяцев.

Как и в случае с другими формами КППТ, очень важным является вселяющее надежду начало терапии. Ранние изменения в тех областях, которые были выбраны самим пациентом, могут вселить уверенность в том, что улучшения возможны, а терапия может быть полезной. Определение небольшой достижимой цели

и конкретных поведенческих шагов, необходимых для ее достижения, позволяет быстрее добиться краткосрочных результатов.

Работа с мотивацией. КПТ при РПП традиционно отдает приоритет формированию мотивации на выздоровление. В этом контексте значительные усилия в терапии обычно затрачиваются на усиление мотивации к набору веса и устранение других симптомов РПП у пациентов с НА. В КПТ для РНА важно понимать, что мотивация к изменениям может быть разной. В соответствии с моделью «восстановления» [30] пациенты могут быть сильно мотивированы на то, чтобы вести более полноценную жизнь с учетом аспектов болезни, которые они пока не могут изменить. Работая над достижением целей, которые выбирает пациент, можно обойти или облегчить борьбу с эго-синтонной привязанностью к НА. Тем не менее могут существовать определенные препятствия, включая чувство безнадежности, страха или амбивалентности в отношении изменений или лечения.

Желательно сосредоточить внимание на поведенческих изменениях как на лучшем индикаторе мотивации для дальнейшего усиления терапевтического процесса. Пациенты с РНА обычно имеют обширный анамнез лечения и набор стойких убеждений о терапевтах и терапевтических подходах, а также о том, как реагировать на них. Они могут получать поддержку, при этом не ожидая каких-либо перемен в своем состоянии. В некоторых случаях может симулироваться согласие с целями, поставленными терапевтом, для того, чтобы установить с ним паритетный контакт или не быть для него источником разочарования. С самого начала терапевт должен приложить усилия, чтобы открыто обсудить подобные убеждения, а также их потенциальный вред для дальнейших изменений. А с течением времени терапевту необходимо будет продемонстрировать, что эти убеждения не поддерживаются текущим терапевтическим опытом.

Следующие стратегии особенно подходят для повышения мотивации к изменениям у пациентов с РНА. Поскольку цель состоит в том, чтобы работать над изменениями, которые пациент считает важными для себя в данный момент, мотивационная работа может быть сосредоточена на определении целей и вселении надежды на то, что изменения возможны. Используйте следующие принципы:

1. Помогите пациенту сформулировать свои ценности, чтобы и он сам, и терапевт имели общее понимание того, что для него является самым важным. Примите во внимание альтернативное, отличное от понимания терапевта, мнение, которое могут иметь на самом деле пациенты. Что вы цените в жизни? Что помогает вам сделать жизнь более удовлетворительной?

2. Уважайте пациента как «эксперта в области своего состояния». Терапевтическая позиция «знаешь, тогда расскажи мне» может быть чрезвычайно полезной для раскрытия мотивации пациента. Занимая ее, терапевты нивелируют борьбу за власть и подтверждают представление о том, что не существует единственно правильного ответа на сложные вопросы и единственного решения трудной задачи.

3. Исследуйте отношение пациента к сложившейся ситуации. Люди с РНА могут полагать, что не имеют права получать радость и удовлетворение от своей жизни или отношений, если не избавятся от симптомов РПП. Использование когнитивных инструментов, таких как анализ дисфункциональных мыслей, может помочь опровергнуть обоснованность избегающего поведения пациента и прояснить варианты будущих поведенческих экспериментов.

4. Избегайте приманки ответственности за решение. Важно помнить, что терапевт не может хотеть за пациента чего-то больше, чем он сам. Лучшее, что может сделать терапевт, — помочь пациенту принять верное решение с открытыми глазами.

5. Попросите пациента задуматься о своем будущем. Спросите его, где он хотел бы быть через 5, 10, 30 лет. Иногда полезно попросить пациентов написать собственный некролог. За что вы хотите, чтобы вас запомнили? РПП может быть одной из частей вашей жизненной истории, но что еще происходило и вероятно произойдет в вашей жизни?

Терапевтические ожидания. КПТ РНА предназначена для помощи пациентам в (1) переосмыслении целей лечения, (2) подтверждении целей, направленных на снижение вреда, а не на устранение симптомов, и (3) поощрении реалистичного постепенного прогресса. Надлежащее признание того, что изменение имеет несколько детерминант, позволяет терапевту сохранять веру в то, что положительная динамика в состоянии пациента возможна, даже если ее не было в прошлом. Терапевт должен возлагать на пациента полную ответственность за активное участие в лечении. Хотя расстановка приоритетов целей терапии может отличаться от традиционной КПТ, в случае РНА существует также ожидание, что пациент действует как «эксперт» и отстаивает свою позицию, активно участвуя в постановке целей и лечении.

Для валидации совместных ожиданий планируется проведение согласованных поведенческих экспериментов или выполнение других домашних заданий. Точный характер этих задач необходимо обсудить во время сессии, чтобы пациент согласился с тем, что задачи выполнимы и реалистичны, а терапевт согласился с тем, что они направлены на достижение поставленных целей лечения. Терапевту стоит быть особенно внимательным к тому, чтобы задачи имели соответствие намерениям, навыкам и ресурсам пациента, необходимым для их выполнения. Следует проявлять большую осторожность при формулировании домашних заданий, так как это одна из основных областей, которые являются крайне важными для подтверждения раннего успеха терапии.

Честный и открытый разговор относительно целей лечения, ситуации пациента и его намерений выполнить конкретную задачу может повлиять на наши ожидания касательно успеха терапии. Порой требуется обучение пациента тому, как открыто заявлять о несогласии с терапевтом и другими людьми. Неумение отказывать является серьезной проблемой для людей, которые имеют давнюю привычку «соглашаться» и «уступать» для избегания конфликтов.

Точно так же ожидается, что пациенты будут честно сообщать о достижениях и трудностях, с которыми сталкиваются. Склонность преуменьшать, преувеличи-

вать или сообщать неверные сведения не является чем-то необычным для пациентов с НА и должна обсуждаться открыто. В контексте целей лечения, которые сосредоточены на снижении вреда или улучшении качества жизни, сообщение пациентом верной информации может указывать на то, что подцели / домашние задания слишком сложны или что они не соответствуют приоритетам пациента.

Обязательные стандарты лечения. При РНА лечение, не подлежащее обсуждению, включает в себя регулярное медицинское наблюдение и неотложную помощь, если это необходимо. Требуется регулярно контролировать вес, даже если увеличение веса не является целью. Условия, при которых КПТ будет прекращена или приостановлена, должны быть четко определены в начале лечения. Они могут включать ухудшение физического или медицинского состояния пациента сверх определенного уровня или отсутствие доказательств, связывающих лечение с благоприятными изменениями. Обговариваются регулярные посещения, своевременность уведомления об отсутствии на сессии, необходимость участия во время занятий и выполнения домашних заданий.

Стратегия изменений. Когда люди обращаются за лечением, они часто борются с проблемами в нескольких сферах своей жизни, и сложности в одной области часто связаны с другой. В транс-теоретической модели изменений [33] выделяется пять уровней, на которых могут возникать проблемы: симптоматический, когнитивный, межличностный, семейный/системный и внутриличностный. Модель предполагает, что лечебные вмешательства должны учитывать разные уровни и влиять на них для формирования более долгосрочных изменений. Стратегия традиционной КПТ, направленной в первую очередь на лечение конкретных симптомов РПП, заключается в том, чтобы начать с основных симптомов и когнитивных искажений. По мере лечения этих фундаментальных аспектов расстройства терапия переходит к более общим факторам. Напротив, КПТ РНА направлена на то, чтобы начать с улучшения качества жизни и сосредоточиться на устранении симптомов РПП в контексте этой более широкой цели. Не ожидая устранения всех аспектов заболевания, терапия начинается с «отдаленных» областей, где пациент в большей степени готов к действию. В каком-то плане эти области представляют собой расходящиеся круги. И поскольку все области взаимосвязаны, изменение в одной из них может иметь волновой эффект в других.

Когнитивные и поведенческие вмешательства. Когда цель связана с набором веса, улучшением питания или снижением частоты определенных симптомов, уместны стандартные подходы КПТ при РПП. Они включают в себя разработку поведенческих целей каждую неделю, самоконтроль целевого поведения, когнитивную репетицию и решение проблем, связанных с имеющимися или ожидаемыми препятствиями. Важно, чтобы цель была четко и конкретно определена и в итоге можно было оценить прогресс. Терапевт должен обратить особое внимание на то, чтобы запланированная домашняя работа воспринималась пациентом как выполнимая. Этому можно способствовать, попросив пациента установить цели и определить домашнее задание на неделю, и затем, в совместном обсуждении, оценить возможные трудности при реализации конкретных шагов.

Руководящий принцип заключается в том, чтобы первые шаги были небольшими и достижимыми, а также уделялось значительное время на сессии планированию и решению проблем. Многие цели, направленные на улучшение качества жизни, потребуют сосредоточения внимания на формировании сильных сторон характера и личностных качествах. Некоторые поведенческие стратегии для развития навыков совладания связаны с улучшением управления стрессовыми реакциями, формированием проблемно-решающего поведения, усилением уверенности в себе, построением здоровых дружеских отношений и поощрением эмоциональной и физической заботы о себе. Хотя выявленная проблема или область для изменений могут быть достаточно широкими, необходимо выбрать конкретную и определенную цель. Как и в случае с другими типами КПТ, еженедельная работа состоит из поведенческих экспериментов в виде запланированных домашних заданий, когнитивных репетиций и формирования навыков решения проблем, связанных с ожидаемыми трудностями.

Структура сессий. Терапевт и пациент работают вместе над каждым компонентом сессии, которая включает в себя: (1) оценку веса; (2) проверку домашнего задания; (3) определение повестки дня; (4) работу над пунктами повестки дня; (5) подведение итогов занятия и определение домашнего задания.

На каждом последующем сеансе терапевт и пациент дополняют поведенческое домашнее задание предыдущего сеанса. В той мере, в какой когнитивные искажения мешали пациенту успешно выполнить задание, они выявляются и исследуются. В той мере, в какой задача была выполнена успешно, терапевт и пациент выбирают следующий логический шаг и устанавливают его выполнение в качестве нового домашнего задания.

Когнитивные искажения. Когнитивные искажения и автоматические мысли являются производными всеобъемлющего когнитивного набора или схемы, связанной с опытом и поведением человека [34]. Попытки изменить патологическое поведение могут спровоцировать усиление дисфункциональных мыслей, которые поддерживают болезненный статус-кво и подрывают изменения. Как и у других, мышление пациентов с РНА, вероятно, будет формироваться из-за когнитивных искажений, связанных с черно-белым мышлением, чрезмерным обобщением, использованием ментального фильтра, отрицанием положительного и др. Однако, поскольку люди с РНА могут долгое время держать свои мысли при себе, некоторые из этих убеждений могут быть глубоко укоренившимися и иметь эго-синтонную природу. Это, в сочетании с ригидностью и перфекционизмом, может затруднить для пациентов принятие предпосылки, что их мышление и убеждения не являются постоянными и неизменными аспектами личности, но могут рассматриваться и оцениваться отдельно. Хотя процесс, используемый в КПТ для работы с мыслями и убеждениями, ничем не отличается от классических подходов, сила привязанности к давним, но бесполезным или вредным убеждениям у пациентов с РНА диктует тщательный и комплексный подход. Это не означает, что основное убеждение должно быть полностью оспорено и пересмотрено, прежде чем произойдут изменения. Прогресса можно добиться, «работая по периферии»

с акцентом на обращение к убеждениям в той мере, в какой это необходимо, чтобы позволить пациенту работать над достижением конкретных поведенческих целей, определенных для этого курса лечения.

Выражение эмоций. У многих людей с НА выражение эмоций обычно контролируется и отделено от опыта. Они могут считать чувства ненадежными, пугающими и опасными для выражения. Они также могут определить это как аспект жизни, в котором они несовершенны и хотели бы стать более компетентными. Одной из задач терапии является обучение пациентов идентификации эмоций и формирование умения связывать их с соответствующими мыслями и переживаниями, за счет включения эмоций как части опыта, о котором пациент сообщает после выполнения своих домашних заданий. Включение выражения эмоций в терапевтический контекст может показаться пациенту управляемым процессом, особенно если эмоции менее интенсивны на ранних стадиях терапии.

Регуляция эмоций и межличностная эффективность. Многие люди с РНА испытывают трудности, связанные с регуляцией аффекта и межличностными отношениями. Попытки внести изменения в привычные жизненные стереотипы могут выявить недостатки в этих областях. В ограниченной по времени КПТ, направленной на снижение вреда или улучшение качества жизни, основное внимание уделяется приобретению навыков, необходимых для достижения конкретной поведенческой цели. Хотя объем работы в этой области более ограничен, чем в традиционной КПТ, подход аналогичен и включает повышение способности пациента к саморегуляции и успешному управлению межличностными ситуациями. Терапевтам может быть полезно адаптировать некоторые из упражнений, предлагаемых М. Linehan (2015), которые направлены на улучшение эмоциональной регуляции и повышение качества межличностных отношений [35]. Эти вмешательства основаны на надежных когнитивно-поведенческих принципах и могут быть эффективно адаптированы для пациентов с РНА. Планирование и подготовка к поведенческому эксперименту, включающему взаимодействие с другими людьми, дает возможность разработать стратегию улучшения эффективности в межличностных отношениях. Это может быть сделано в ограниченном виде, аналогично прикладному подходу, ориентированному на поставленную задачу, или более широко, если целью лечения является повышение межличностной эффективности.

Использование терапевтических отношений. Терапевт может использовать терапевтические отношения для изучения более общих чувств и предположений пациента о межличностных отношениях. Например, многие пациенты описывают проблемы с доверием, автономией и общественным давлением, а также беспокойство, связанное с тем, что их отвергают, бросают или не любят. Терапевт может использовать отношения *in vivo*, чтобы помочь пациенту сформулировать предположения об отношениях и оценить их точность. Работа такого рода может быть необходимой прелюдией, прежде чем пациент захочет поделиться некоторыми мыслями, которые он находит постыдными или неприемлемыми. Точно так же может потребоваться значительная работа, чтобы пациент был готов открыто

не согласиться с терапевтом или отказаться от задачи, предложенной им. Тем не менее это важно в КПТ РНА, чтобы гарантировать, что цели соответствуют приоритетам пациента, а домашние задания рассматриваются как актуальные и достижимые.

Завершение лечения и профилактика рецидива. В КПТ РНА рецидив понимается как потеря достижений, полученных во время лечения. Априори все достижения пациента являются существенными и значимыми и обеспечивают основу для определения набора стратегий, которые могут быть полезны для предотвращения рецидива. При подготовке к завершению лечения терапевт и пациент рассматривают конкретные инструменты и стратегии КПТ, которые пациент считает наиболее полезными. Это время, чтобы подвести итоги того, что было достигнуто, и укрепить чувство собственной эффективности. Также может быть важно определить перфекционизм как когнитивную установку, которая, вероятно, мешает развитию пациента, сводя к минимуму или обесценивая сделанные им шаги и отбивая у него охоту к дальнейшему прогрессу.

Терапевт должен помочь пациенту заранее обдумать потенциально сложные ситуации, а также практиковать и планировать решение этих проблем. Ожидание и планирование являются ключевыми элементами в предотвращении рецидива. Однако терапевт также подчеркивает, что никто обычно не удерживается на «правильном курсе» постоянно. В максимально возможной степени терапевт должен помочь пациенту научиться определять и отслеживать признаки того, что он «сбивается с курса». Чем внимательнее и отзывчивее пациент к таким сигналам, тем меньше вероятность рецидива. Пациенту может быть полезно составить список рисков рецидива и письменный план действий в этот период. Ему рекомендуется просмотреть материалы по КПТ и продолжать практиковать этот подход самостоятельно.

В целом, опыт работы пациента с терапевтом может быть для него очень значимым. Принятие терапевтом иногда позволяет уменьшить страдания от чувства собственной неадекватности и непонимания окружающими. Если пациент смог достичь положительных изменений во время лечения, вероятно, он почувствует, что конкретный терапевт — единственный, кто сможет ему помочь и в будущем, поскольку многие другие пытались и потерпели неудачу в прошлом. В связи с этим на протяжении всего лечения полезно обсуждать возможное чувство утраты, связанное с прекращением лечения. Необходимо помочь пациенту выразить свои чувства и спланировать, как он будет заботиться о себе перед лицом такой утраты.

Условия проведения еще одного курса КПТ в будущем должны быть четко определены. Хотя пациенты с РНА могут нуждаться в постоянном медицинском наблюдении и ряде вспомогательных услуг, это не те потребности, которые реализуются в рамках терапевтического процесса КПТ. Для традиционной КПТ, а также КПТ РНА ожидается, что люди будут активно участвовать в постановке целей и внесении изменений в свою жизнь для достижения этих целей. Это требует затрат времени и энергии. В связи с этим желательно установить ограничен-

ный по времени курс лечения, за которым следует период консолидации и отдыха. Перерыв между курсами может составлять несколько месяцев и более, чтобы подчеркнуть различие между периодами консолидации и отдыха и периодами работы, направленной на изменение. Учитывая, что такая работа никогда не завершается полностью, разумно ожидать, что люди с РНА со временем могут обратиться за дополнительными курсами лечения. В той мере, в какой они находят КПТ для себя полезной и успешны в своих усилиях, они с большей вероятностью получают дополнительную помощь по мере необходимости в будущем. В конечном счете, цель КПТ для пациентов с РНА состоит в том, чтобы дать возможность им управлять своими мыслями, чувствами и поведением таким образом, чтобы повысить качество своей жизни и сформировать более полноценную и радостную жизнь.

5. Фармакотерапия и нейромодуляция в лечении резистентной нервной анорексии

Лечение НА представляет собой сложный процесс, включающий в себя мультимодальные вмешательства. Психотерапия и нутриционная реабилитация часто являются основными элементами эффективных программ лечения НА, тогда как психофармакотерапия обычно играет вспомогательную роль. В современной литературе отсутствуют данные, основанные на доказательствах, которые обеспечивают значимую поддержку любого конкретного лечебного вмешательства при НА. Хотя многие пациенты с НА реагируют на доступные методы лечения и достигают выздоровления, у части из них развивается тяжелое и стойкое заболевание. Обоснование применения фармакологических вмешательств при лечении НА основано на существующих биологических моделях, доступных эффективных методах лечения других расстройств и симптомов, обычно сопутствующих НА, и других РПП, таких как нервная булимия и компульсивное переедание, на основании клинических наблюдений и данных контролируемых или неконтролируемых исследований. Антидепрессанты и антипсихотические препараты были основными фармакологическими классами, исследуемыми при НА. Также проводилась оценка других психотропных средств (например, лития, анксиолитиков), препаратов, стимулирующих аппетит (например, ципрогептадина, клонидина), гормонов (например, гонадотропина, эстрогена) и различных пищевых добавок. Достижения в исследованиях за последние десятилетия стимулировали интерес к изучению дополнительных и новых биологических вмешательств при НА, таких как нейромодуляция, с перспективой на выявление новых и совершенствование существующих методов лечения, особенно для пациентов, резистентных к доступным стандартным терапевтическим подходам, таких как некоторые люди с РНА.

Фармакотерапия. Количество РКИ, касающихся использования фармакологических средств у пациентов с РНА, в настоящее время крайне ограничено. В ходе РКИ, сравнивавшего 4-недельное лечение дронабинолом с плацебо у паци-

ентов с РНА, было обнаружено, что дронабинол способствует увеличению веса [36]. Дронабинол представляет собой синтетический каннабиноид, который, помимо улучшения аппетита как функции эндоканнабиноидной системы, также, по-видимому, оказывает анаболическое действие за счет взаимодействия с молекулярными мишенями, участвующими в метаболизме периферических жиров [37]. Несмотря на небольшое улучшение веса в группе дронабинола, изменения симптомов РПП в целом были минимальными и не различались между группами [36]. Ни в одной из групп не было зарегистрировано серьезных нежелательных явлений, тогда как зарегистрированные побочные эффекты были схожими в группах лечения дронабинолом и в группах плацебо.

Оланзапин при РНА изучался в двух тематических исследованиях [38, 39]. Оланзапин может использоваться при НА, поскольку известно, что он уменьшает тревогу [40] и облегчает восприятие образа тела, а также вызывает увеличение веса и аппетита в качестве побочного эффекта [41]. В обоих исследованиях сообщалось о значительном увеличении веса во время лечения оланзапином [38, 39]. В серии случаев средняя дозировка составляла 9,7 мг/сут. [38]. Первоначальная доза составляла 10 мг/сут., но в некоторых ситуациях она была снижена до 5 мг/сут. из-за жалоб пациентов на усталость и приступы головокружения [39]. Таким образом, было обнаружено, что оланзапин клинически значительно увеличивает вес как при монотерапии, так и в сочетании с другими психотропными препаратами.

Кетамин изучался в одном открытом исследовании, в том числе включавшем пациентов с РНА [42]. Проводилось от двух до девяти инфузий кетамина с интервалом от пяти дней до трех недель. Девять из пятнадцати пациентов ответили на лечение [42]. Показатели компульсивного поведения и голодания снизились у части респондентов. Изменение веса зависело от диагноза РПП и, по крайней мере, пациенты с РНА вес набрали. Все пациентки, кроме одной, сообщили о последующем возобновлении менструации. В одном из последних исследований, в которых оценивалась эффективность кетамина у двух пациентов с РНА с коморбидной резистентной депрессией, было показано, что применение кетамина в течение более 12 месяцев способствовало улучшению симптомов депрессии с умеренными изменениями симптомов РПП [43]. Механизм действия кетамина обусловлен в основном антагонизмом к NMDA-рецепторам, для которых глутамат является естественным лигандом. Кетамин не конкурентно связывается с фенциклидиновыми участками внутренней поверхности каналов NMDA-рецепторов, в том числе в гиппокампе. Таким образом, он может влиять на выраженные обсессии у пациентов, характеризующиеся частым появлением мыслей, связанных с весом, едой и калорийностью [44]. Кетамин может способствовать нейропластичности, нейрогенезу и увеличению объема гиппокампа, а также смягчать нейровоспаление. Как антидепрессант быстрого действия кетамин гипотетически уменьшает депрессию у пациентов с РНА, которая является иногда препятствием для лечения. В сочетании с психотерапией это может также способствовать когнитивной гибкости, открытости и улучшению терапевтического альянса. Тем не менее

существуют конкретные проблемы безопасности, которые требуют рассмотрения при лечении РНА кетамином, и необходимы будущие исследования, чтобы установить его эффективность, приемлемость и безопасность у данной группы пациентов.

В настоящее время из перечисленных препаратов в нашей стране существует возможность применения только оланзапина с учетом возрастных ограничений при его назначении (после 18 лет).

Нейромодуляция мозга. В настоящее время существует несколько исследований, посвященных нейромодуляции у пациентов с РНА. Например, В. Dalton с соавт. (2018) обнаружили значимый терапевтический потенциал повторной транскраниальной магнитной стимуляции мозга (пТКМС) у пациентов с РНА, в особенности с положительным влиянием на настроение с эффектом от умеренного до большого [45]. Как правило, в исследованиях нейромодуляции продолжительность лечения варьирует от одного 20-минутного воздействия до повторных сеансов в течение пяти недель при пТКМС и от шести месяцев до непрерывной стимуляции в течение более 1 года при глубокой стимуляции мозга (ГСМ). Размеры выборки в исследованиях, как правило, являются небольшими (от 2 до 34 участников). Только одно из четырех исследований по стимуляции мозга, в которых сообщалось об изменении веса, выявило значительное увеличение веса во время лечения [46]. В этом исследовании средний ИМТ увеличился с 13,8 до 17,3 кг/м² за 12 месяцев. Однако увеличение веса не происходило в течение как минимум трех месяцев после начала стимуляции, хотя показатели депрессии и тревоги у участников улучшились до увеличения веса. В целом при нейромодуляции наблюдаются незначимые эффекты на симптомы РПП. Например, в ходе 4-недельного РКИ, сравнивающего пТКМС с использованием плацебо-койла, не было обнаружено существенных различий в проявлениях симптомов РНА [45]. В четырех исследованиях пТКМС при РНА сообщалось, по крайней мере, о некотором улучшении симптоматики РПП [46–49].

Настроение участников значительно улучшилось во всех исследованиях, изучавших стимуляцию мозга, хотя в одном исследовании было обнаружено снижение тревожности, но не депрессии [49]. Нейромодуляция мозга в целом оказалась безопасным и осуществимым методом лечения, а также приемлемой для пациентов [45, 46]. Побочные эффекты пТКМС включали легкое жужжание в голове [49] и периодические легкие головные боли [48], в то время как ГСМ была связана с тошнотой [46]. Неблагоприятные события, такие как электролитные нарушения и судороги, действительно возникали как во время пТКМС, так и при ГСМ, но они, как правило, были связаны с основным заболеванием, а не с лечением [45, 46, 50].

Вопрос о том, каков наилучший биологический метод лечения РНА, до сих пор остается без ответа. Однако несмотря на ограниченность количества данных, в рассмотренных исследованиях сообщалось о некотором уменьшении симптомов РПП и депрессии, а также ускорении выздоровления, что обнадеживает для разработки будущих терапевтических подходов к лечению.

6. Паллиативная помощь при резистентной нервной анорексии

Исторически паллиативная помощь была синонимом помощи в конце жизни, связанной в первую очередь с модификацией лечения и направленной на удовлетворение конкретных потребностей неизлечимо больных пациентов. В сегодняшнем понимании паллиативная помощь включает предоставление мультимодального, высоко персонализированного лечения, предназначенного для улучшения качества жизни, в ситуациях, когда терапевтические подходы оказались неэффективными или нежелательными по другим причинам. Основопологающими принципами этого расширенного определения являются: (1) ориентированность на пациента и его семью; (2) значимость сотрудничества и совместного обсуждения; (3) доступность, безопасность и эффективность; (4) этичность используемых подходов, особенно в отношении автономии пациента, не причинения вреда, честности и конфиденциальности.

Учитывая крайне выраженную анозогнозию у пациентов с РНА, возникает логичный вопрос: в какой момент следует нарушить автономию пациента и начать принудительное возобновление питания? Те люди, кто рассматривает крайний отказ от еды как сознательный выбор, выступают против принудительного лечения. Однако опытный клиницист должен учитывать свою юридическую ответственность за обеспечение сохранности жизни, несмотря на потенциальные проблемы, связанные с навязыванием лечения при отсутствии четких эмпирических доказательств его долгосрочной пользы. Осложняет это решение тот факт, что риск смерти у пациента с РНА в связи с нестабильностью состояния крайне трудно предсказать. Учитывая эти обстоятельства, специалисту порой необходимо оценить несколько аспектов, включая: (1) компетентность пациента; (2) потенциальную долгосрочную пользу, если таковая имеется, по сравнению с вероятностью ятрогении при назначении симптоматически ориентированного лечения и (3) вероятный риск смерти. В некоторых случаях подобная оценка позволяет сменить терапевтическую парадигму от более агрессивного лечения, основанного на симптомах, к паллиативному подходу, основанному на качестве жизни.

Одним из существующих паллиативных подходов является программа MEDACT (Modified Eating Disorder Assertive Community Treatment; 2005), что в переводе означает модифицированное ассертивное (*т. е. связанное с умением самостоятельно регулировать свое поведение и за него отвечать вне зависимости от оценок и влияния других людей*) общественное лечение РПП. Она была разработана для людей, которые прошли через несколько стационарных этапов лечения, основанного на симптомах, и больше не хотят использовать этот подход. Конкретными целями данной программы являются: (1) обеспечение своевременной, ориентированной на пациента индивидуальной поддержки на уровне сообщества с сосредоточением внимания в первую очередь на вопросах качества жизни (а не на изменении нарушенного пищевого поведения), таких как профессиональное обучение, обеспечение жильем и усиление социальной поддержки; (2) облегчение медицинской стабилизации с использованием модели совместного

ухода за счет сотрудничества на местах с врачами общей практики; и (3) сокращение продолжительности госпитализаций и частоты рецидивов за счет непрерывности поддерживающего лечения при улучшении навыков адаптации в обществе вне стен больницы. В отличие от большинства программ по лечению РПП, успех паллиативных подходов опять же измеряется не тем, сколько веса набрал человек или прекратил ли он вызывать рвоту, а скорее улучшением качества жизни при сохраняющихся симптомах РПП.

Членами паллиативной бригады MEDACT являются психиатр, медсестра, эрготерапевт и диетолог. Психиатр следит за приемом психотропных препаратов и консультируется с семейными врачами по поводу текущей психиатрической и медицинской помощи пациентам, участвующим в программе. Все остальные члены бригады оказывают психосоциальную поддержку, а также проводят мероприятия по дисциплинарным вопросам. Диетолог уделяет внимание вмешательствам в области питания для тех пациентов, которые просят об этом или которые, по мнению персонала, могли бы извлечь пользу из таких вмешательств. К ним относятся разработка планов питания, обеспечение питания, сопровождение пациентов, когда они ходят за продуктами, и приготовление еды вместе с людьми на дому. Эрготерапевт занимается такими вопросами, как профессиональная переподготовка и поддержка лиц в получении финансовой помощи от различных государственных учреждений. Некоторые пациенты могут быть слишком нестабильны с медицинской точки зрения, чтобы перемещаться, в связи с этим персонал встречается с ними на дому или, в некоторых случаях, в учреждениях, где оказывается паллиативная помощь. Члены семьи должны участвовать в принятии решения о применении менее симптоматического подхода, а также получать поддержку (индивидуально и совместно с пациентом) в процессе его возможного внедрения.

Имеющийся опыт показывает, что за неимением других альтернатив, РНА лучше всего лечить междисциплинарной командой при участии опытных клиницистов, в том числе обученных биоэтике и паллиативной помощи [51]. К сожалению, пациенты с РНА, которые не могут достигнуть хотя бы частичной ремиссии и находятся в стабильно плохом соматическом и психическом состоянии в течение десятилетий, обычно не имеют возможности получать описанную выше паллиативную помощь в нашей стране.

Понимая всю сложность рассмотрения этого вопроса с биоэтических позиций, необходимо способствовать тому, чтобы хронические пациенты, отказывающиеся от стационарной помощи, могли находиться под наблюдением специалистов в рамках таких программ. Вероятно, это может способствовать тому, что в ситуации изменения определенных внутренних и внешних факторов пациент вновь захочет вернуться к более активным методам лечения. В каком-то смысле, период паллиативного лечения может рассматриваться как реабилитационный, за счет возвращения в семью и уменьшения степени напряжения у пациента, его родственников и специалистов в связи с имеющимися терапевтическими неудачами. При этом пациент не отказывается от поддерживающей психо- и фармако-

терапии и не уходит «в тень», где вероятность ухудшения состояния значительно увеличивается. В целом, такой индивидуальный подход, ориентированный на пациента и семью, гарантирует, что врач соблюдает самый важный элемент клятвы Гиппократа — «*primum non nocere*» (во-первых, не навреди).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

НА — это уникальное психическое расстройство, имеющее трагические последствия странных, изнурительных и деморализующих, по-видимому, волевых действий, чье сопротивление любым терапевтическим усилиям расстраивает даже самых преданных своему делу клиницистов. Но что особенно «раздражает», так это то, как, помимо неадекватных решений, принимаемых пациентами в отношении питания, и искаженного восприятия веса и формы, даже очень истощенные пациенты могут оставаться способными к рутинным умственным действиям, при этом их общее чувство реальности остается адекватным, а повседневные установки столь же разумными, как у всех. Особенно ярко это проявляется у пациентов, которые несут бремя этой болезни через годы, перешагивая через клиники и больницы, через врачей и психологов, теряя здоровье, друзей и уничтожая надежду на свое исцеление у близких.

Нет ничего более воодушевляющего для врача, чем ситуация, когда медсестра, извинившись за беспокойство, просит провести пациентку в кабинет, а та, с радостным возгласом, желая обняться, сообщает: «Наконец-то у меня пошли месячные!». Эта история из жизни, одна из некоторых, позволяет не терять надежды, когда видишь в первый раз истощенного пациента с огромным багажом негативного опыта лечения, а также не опускать руки, если не удастся достигнуть запланированных результатов в краткосрочной и особенно в долгосрочной перспективах. Можно сказать, что лечение пациентов с РНА требует правильного сочетания темперамента и сообразительности; мудрости Соломона и терпения Иова, если хотите. Это длительный процесс, сопряженный с бесконечными трудностями, в результате которого обычно достигаются только постепенные изменения. И к этому нужно быть готовыми.

Литература

1. Von Holle A., Pinheiro A. P., Thornton L. M., Klump K. L., Berrettini W. H. et al. Temporal patterns of recovery across eating disorder subtypes // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*. 2008; 42 (2): 108–117.
2. Steinhausen H. C. The outcome of anorexia nervosa in the 20th century // *American Journal of Psychiatry*. 2002; 159: 1284–1293.
3. Russell J., Mulvey B., Bennett H., Donnelly B., Frig E. Harm minimization in severe and enduring anorexia nervosa // *Int. Rev. Psychiatry*. 2019; 31 (4): 391–402.
4. Kiely L., Conti J., Hay P. Conceptualisation of severe and enduring anorexia nervosa: a qualitative meta-synthesis // *BMC Psychiatry*. 2023; 23 (1): 606.
5. Tierney S., Fox J. R. Chronic anorexia nervosa: A Delphi study to explore practitioners views // *International Journal of Eating Disorders*. 2009; 42: 62–67.

6. *Steinhausen H. C.* Outcome of eating disorders // *Child and Adolescent Psychiatric Clinics*. 2009; 18: 225–242.
7. *Touyz S., Le Grange D., Lacey H., Hay P., Smith R. et al.* Treating severe and enduring Managing the Patient with SE-AN 111 anorexia nervosa: A randomized controlled trial // *Psychological Medicine*. 2013; 43: 2501–2511.
8. *Treasure J., Stein D., Maguire S.* Has the time come for a staging model to map the course of eating disorders from high risk to severe enduring illness? An examination of the evidence // *Early intervention in psychiatry*. 2014; 9 (3): 173–184.
9. *Gutierrez E., Carrera O.* Severe and Enduring Anorexia Nervosa: Enduring Wrong Assumptions? // *Front Psychiatry*. 2021; 11: 538997.
10. *DeJong H., Broadbent H., Schmidt U.* A systematic review of dropout from treatment in outpatients with anorexia nervosa // *International Journal of Eating Disorders*. 2012; 45: 635–647.
11. *Golan M.* The journey from opposition to recovery from eating disorders: Multidisciplinary model integrating narrative counseling and motivational interviewing in traditional approaches // *Journal of Eating Disorders*. 2013; 1: 19.
12. *Stiles-Shields C., Touyz S., Hay P., Lacey H., Crosby R. et al.* Therapeutic alliance in two treatments for adults with severe and enduring anorexia nervosa // *International Journal of Eating Disorders*. 2013; 46 (8): 783–789.
13. *Yager J. J.* Managing Patients With Severe and Enduring Anorexia Nervosa: When Is Enough, Enough? // *Nerv. Ment. Dis.* 2020; 208 (4): 277–282.
14. *Williams K. D., Dobney T., Geller J.* Setting the eating disorder aside: An alternative model of care // *European Eating Disorders Review*. 2010; 18: 90–96.
15. *Strober M.* The chronically ill patient with anorexia nervosa. In C. M. Grilo & J. E. Mitchell (Eds.). *The treatment of eating disorders*. New York: Guilford Press. 2009.
16. *Frostad S., Bentz M.* Anorexia nervosa: Outpatient treatment and medical management // *World J. Psychiatry*. 2022; 12 (4): 558–579.
17. *McIntosh V. V. W., Jordan J., Luty S. E., Carter F. A., McKenzie J. M. et al.* Specialist supportive clinical management for anorexia nervosa // *International Journal of Eating Disorders*. 2006; 39: 625–632.
18. *Carter F. A., Jordan J., McIntosh V. V., Luty S. E., McKenzie J. M. et al.* The long-term efficacy of three psychotherapies for anorexia nervosa: A randomized, controlled trial // *International Journal of Eating Disorders*. 2011; 44: 647–654.
19. *Hung C., Munoz M., Shibli-Rahhal A.* Anorexia Nervosa and Osteoporosis // *Calcif Tissue Int.* 2022; 110 (5): 562–575.
20. *Kaplan A. S., Strober M.* Severe and enduring anorexia nervosa: Can risk of persisting illness be identified, and prevented, in young patients? // *Int. J. Eat. Disord.* 2019; 52 (4): 478–480.
21. *Le Grange D., Fitzsimmons-Craft E. E., Crosby R., Hay P., Lacey H. et al.* Predictors and moderators of outcome for severe and enduring anorexia nervosa // *Behaviour Research and Therapy*. 2014; 56: 91–98.
22. *Abdelbaky G., Hay P., Le Grange D., Lacey H., Crosby R., Touyz S.* Pre-treatment predictors of attrition in a randomised controlled trial of psychological therapy for severe and enduring anorexia nervosa // *BMC Psychiatry*. 2014; 14: 69.
23. *Bamford B., Barras C., Sly R., Stiles-Shields C., Touyz S. et al.* Eating disorder symptoms and quality of 126 Managing Severe and Enduring Anorexia Nervosa life: Where should clinicians place their focus in severe and enduring anorexia nervosa? // *International Journal of Eating Disorders*. 2014; 48: 133–138.
24. *Zhu J., Yang Y., Touyz S., Park R., Hay P.* Psychological Treatments for People With Severe and Enduring Anorexia Nervosa: A Mini Review // *Front Psychiatry*. 2020; 11: 206.

25. *Monteleone A. M., Pellegrino F., Croatto G., Carfagno M., Hilbert A. et al.* Treatment of eating disorders: A systematic meta-review of meta-analyses and network meta-analyses // *Neurosci. Biobehav Rev.* 2022; 142: 104857.
26. *Agras W. S., Bohon C.* Cognitive Behavioral Therapy for the Eating Disorders // *Annu Rev. Clin. Psychol.* 2021; 17: 417–438.
27. *Dalle Grave R.* Severe and enduring anorexia nervosa: No easy solutions // *Int. J. Eat. Disord.* 2020; 53 (8): 1320–1321.
28. *Pike K. M., Walsh B. T., Vitousek K., Wilson T., Bauer J.* Cognitive behavior therapy in the posthospitalization treatment of anorexia nervosa // *American Journal of Psychiatry.* 2003; 160: 2046–2049.
29. *Carter J., MacFarlane T. L., Bewell C., Olmstead M., Woodside B. et al.* Maintenance treatment for anorexia nervosa: A comparison of cognitive behavioral therapy and treatment as usual // *International Journal of Eating Disorders.* 2009; 42: 202–207.
30. *Dawson L., Rhodes P., Touyz S.* «Doing the impossible»: The process of recovery from chronic anorexia nervosa // *Qualitative Health Research.* 2014; 24 (4): 494–505.
31. *Dawson L., Rhodes P., Touyz S.* The recovery model and anorexia nervosa // *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry.* 2014; 48 (11): 1009–1016.
32. *Marlatt G.* Basic principles and strategies of harm reduction. In G. Marlatt (Ed.), *Harm reduction: Pragmatic strategies for managing high risk behaviors.* New York: Guilford Press. 1998.
33. *Prochaska J. O., Redding C. A., Evers K. E.* The transtheoretical model and stages of change. In K. Glanz, F.M. Lewis & B.K. Rimer (Eds.). *Health behavior and health education*, 2nd edition. San Francisco, CA: JosseyBass Inc. 1997.
34. *Beck A. T., Rush A. J., Shaw B., Emery G.* Cognitive therapy of depression. New York: Guilford Press. 1979.
35. *Linehan M. M.* DBT skills training manual, 2nd edition. New York: Guilford Press. 2015.
36. *Andries A., Frystyk J., Flyvbjerg A., Stoving R.K.* Dronabinol in severe, enduring anorexia nervosa: A randomized controlled trial // *International Journal of Eating Disorders.* 2014; 47 (1): 18–23.
37. *Cota D., Marsicano G., Lutz B., Vicennati V., Stalla GK. et al.* Endogenous cannabinoid system as a modulator of food intake // *J. Obes. Relat. Metab. Disord.* 2003; 27 (3): 289–301.
38. *Bosanac P., Burrows G., Norman T.* Olanzapine in anorexia nervosa // *Aust. N. Z. J. Psychiatry.* 2003; 37 (4): 494.
39. *Hansen L.* Olanzapine in the treatment of anorexia nervosa // *Br. J. Psychiatry.* 1999; 175: 592.
40. *Tollefson G. D., Kuntz A. J.* Review of recent clinical studies with olanzapine // *Br. J. Psychiatry* 1999; (37): 30–35.
41. *Wu H., Siafis S., Hamza T., Schneider-Thoma J., Davis J.M. et al.* Antipsychotic-Induced Weight Gain: Dose-Response Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials // *Schizophr. Bull.* 2022; 48 (3): 643–654.
42. *Mills I. H., Park G. R., Manara A. R., Merriman R. J.* Treatment of compulsive behaviour in eating disorders with intermittent ketamine infusions // *QJM.* 1998; 91 (7): 493–503.
43. *Schwartz T., Trunko M. E., Feifel D., Lopez E., Peterson D. et al.* A longitudinal case series of IM ketamine for patients with severe and enduring eating disorders and comorbid treatment-resistant depression // *Clin. Case Rep.* 2021; 9 (5): e03869.
44. *Mills I. H., Medlicott L.* Anorexia nervosa as a compulsive behaviour disease // *Q. J. Med.* 1992; 83 (303): 507–522.
45. *Dalton B., Bartholdy S., McClelland J., Kekic M., Rennalls S. J. et al.* Randomised controlled feasibility trial of real versus sham repetitive transcranial magnetic stimulation treatment in adults with severe and enduring anorexia nervosa: the TIARA study // *BMJ Open.* 2018; 8 (7): e021531.

46. *Lipsman N., Lam E., Volpini M., Sutandar K., Twose R. et al.* Deep brain stimulation of the subcallosal cingulate for treatment-refractory anorexia nervosa: 1 year follow-up of an open-label trial // *Lancet Psychiatry*. 2017; 4 (4): 285–294.
47. *McClelland J., Bozhilova N., Nestler S., Campbell I. C., Jacob S. et al.* Improvements in symptoms following neuronavigated repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in severe and enduring anorexia nervosa: findings from two case studies // *Eur. Eat. Disord. Rev.* 2013; 21 (6): 500–506.
48. *McClelland J., Kekic M., Campbell I. C., Schmidt U.* Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) Treatment in Enduring Anorexia Nervosa: A Case Series // *Eur. Eat. Disord. Rev.* 2016; 24 (2): 157–163.
49. *Van den Eynde F., Guillaume S., Broadbent H., Campbell I. C., Schmidt U.* Repetitive transcranial magnetic stimulation in anorexia nervosa: a pilot study // *Eur. Psychiatry*. 2013; 28 (2): 98–101.
50. *Lipsman N., Woodside D. B., Giacobbe P., Hamani C., Carter J. C. et al.* Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial // *Lancet*. 2013; 381 (9875): 1361–1370.
51. *Westmoreland P., Parks L., Lohse K., Mehler P.* Severe and Enduring Anorexia Nervosa and Futility: A Time for Every Purpose? // *Psychiatr. Clin. North Am.* 2021; 44 (4): 603–611.

Список обозначений и сокращений

ГСМ — глубокая стимуляция мозга

ИМТ — индекс массы тела

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия

НА — нервная анорексия

пТКМС — повторная транскраниальная магнитная стимуляция мозга

РКИ — рандомизированное клиническое исследование

РНА — резистентная нервная анорексия

РПП — расстройство пищевого поведения

СОПП — community outreach partnership program

MEDACT — modified eating disorder assertive community treatment

SE-AN — severe and enduring anorexia nervosa

SSCM — specialist supportive clinical management

SSCM-SE — specialist supportive clinical management for severe and enduring anorexia nervosa

Психосоциальная адаптация лиц пожилого возраста с когнитивными нарушениями

Н. А. Гомзякова, А. А. Дмитриякова, И. В. Хяникяйнен, О. Ю. Щелкова, Н. М. Залуцкая

ВВЕДЕНИЕ

Современные исследования, касающиеся биологических, психологических, социальных особенностей людей пожилого возраста, демонстрируют тот факт, что, несмотря на высокий интерес к данной проблеме, многие аспекты старения и старости остаются неясными [19]. Растущее количество людей старшего возраста в составе населения нашей страны как важная демографическая тенденция актуализирует необходимость изучения социальных и психологических проблем людей старшей возрастной группы, а также выделения условий и факторов процесса социализации в пожилом возрасте, способствующих благополучному старению [28]. Помимо этого с увеличением возраста у пожилых лиц возрастает риск развития нейрокогнитивных нарушений, так, в возрастной группе 60–64 года он составляет 6,7%, а в группе 80–84 лет — 25,2% [67]. Пожилые люди с умеренными когнитивными расстройствами (УКР) более подвержены риску развития деменции, чем лица без когнитивных нарушений той же возрастной группы.

Представление о деменции и УКР как о состояниях, при которых страдают в первую очередь когнитивные функции, вероятно объясняет тот факт, что фокус внимания исследователей и практических врачей преимущественно сосредоточен на медикаментозных видах помощи. К немедикаментозным вариантам поддержки пациентов чаще всего относят когнитивные тренировки, которые, что следует особенно подчеркнуть, демонстрируют положительный эффект даже при отсутствии значимого улучшения когнитивных функций. Такие эффекты тренировки познавательных функций могут быть объяснены ее влиянием на иные факторы, предопределяющие субъективную оценку благополучия пожилого человека, к примеру на эмоциональное состояние. Существенного уточнения требуют факторы, предопределяющие уровень и характер приспособления пожилого человека к изменившимся условиям когнитивного функционирования и его социальным последствиям, а также детерминанты, обеспечивающие успешность этой адаптации, знание которых открывает возможности существенного расширения спектра вариантов психологической и психотерапевтической помощи лицам пожилого возраста.

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

Психосоциальная адаптация при «нормальном» старении

Для понимания процесса социально-психологической адаптации в пожилом возрасте полезно принимать во внимание концепцию «успешного старения» [28], основные положения которой входят в противоречие с положениями теории

проблемного старения. «Успешное старение» — это про способность выражать себя в обществе, заниматься значимым делом и добровольно трудиться, что способствует удовлетворенности и субъективному ощущению счастья [6, 23]. Таким образом, если человек пожилого возраста продолжает заниматься доступной ему профессиональной деятельностью или общественной работой, активно взаимодействует с членами семьи и другими людьми, то сможет поддерживать адаптивные стратегии поведения, продолжать приспосабливаться к изменяющимся условиям жизни, и такой пожилой человек не будет испытывать проблем с социализацией.

Психическое здоровье в пожилом возрасте

Пожилой и старческий возраст в психологии и социальных науках называют «возрастом социальных потерь», и небезосновательно: старость как определенный этап жизни характеризуется возрастными изменениями в организме каждого человека, изменениями его функциональных возможностей, потребностей, роли в семье и обществе. Это протекает достаточно болезненно как для самого человека, так и для его окружения. В жизнь пожилых людей со старостью приходит одиночество, и такое явление надо рассматривать как очевидно негативное. К тому же пожилые люди значительно чаще страдают психическими заболеваниями, чем молодые и люди среднего возраста. По данным Всемирной организации здравоохранения (ВОЗ) на 100 тысяч населения 236 человек являются пожилыми людьми (в возрасте от 65 лет и старше), страдающими психическими заболеваниями, в то время как психически больных в возрасте от 45 до 64 лет насчитывается только 93 человека на 100 тысяч населения [5]. Между тем пожилые люди в два раза реже обращаются к психиатрам и психотерапевтам, чем население в целом [20]. Люди старше 60 лет часто не замечают у себя психических расстройств, в том числе и нарушений когнитивных функций, или рассматривают их как неизбежный результат старения. К сожалению, такая точка зрения бытует и у их родственников, которые склонны объяснять все проблемы пожилого человека преклонным возрастом и полагать, что этот факт не дает возможности предпринять что-либо действенное.

Роль уровня когнитивного функционирования в социально-психологической адаптации пожилых людей

Когнитивные нарушения оказывают существенное влияние на уровень социальной адаптации, их развитие тесно связано с социальной изоляцией. Когнитивные нарушения коррелируют с ухудшением психического здоровья, низким уровнем жизни, социальной дезадаптацией, безработицей и одиночеством [53, 55, 61, 68]. Лица со сниженным уровнем когнитивного функционирования испытывают затруднения в поддержании и укреплении социальных связей. Когнитивные процессы, используемые для кодирования и декодирования социально значимой информации, часто страдают в результате инсультов, деменции и других проблем, нередко встречающихся в пожилом возрасте. Сниженный уровень когнитивного функционирования является важным предиктором для множества проблем со-

циально-психологического характера [49]. Анализ последовательных лонгитюдных исследований социализации и деменции показал, что недостаток социально-го взаимодействия увеличивает риск развития деменции [71].

В то же время некоторые исследования показали, что социальные связи и социальная среда выступают медиатором между когнитивными нарушениями и уровнем счастья [57], а качество социальной среды важно в компенсации негативных эффектов когнитивных нарушений относительно ощущения счастья. Большинство исследований сфокусировались на объективном измерении социальной изоляции и одиночества, но однако следует принимать во внимание субъективную оценку пациентами своей социальной среды и ее качества.

Таким образом, между когнитивным уровнем и социально-психологической адаптацией обнаруживаются выраженные двусторонние взаимосвязи. Более высокий уровень адаптации человека позволяет ему лучше справляться с когнитивными нарушениями. В то же время повышенный риск социальной изоляции и депрессия оказывают негативное влияние на когнитивные функции, что, в свою очередь, мешает дальнейшей социализации. Так возникает замкнутый круг.

Психосоциальная адаптация у лиц пожилого возраста с недементными когнитивными расстройствами

Для исследования психосоциальной адаптации пожилых лиц с жалобами на снижение когнитивных функций может быть рекомендовано комплексное обследование, включающее исследование когнитивной сферы и эмоционально-личностных особенностей.

Для исследования когнитивной сферы:

- Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE) [62];
- Батарея тестов для оценки лобной дисфункции (FAB) [60];
- Шкала памяти Векслера (WMS) [75];
- Адденбрукская когнитивная шкала (ACE) [31].

Приведенные выше методики позволяют оценить степень выраженности когнитивного дефекта и его структуру, что может использоваться при дифференциальной диагностике.

Для исследования актуального эмоционального состояния:

- Интегративный тест тревожности (ИТТ) [7] — позволяет оценить ситуативный уровень тревоги и ее компоненты, а также выраженность личностной тревожности;
- Шкала депрессии Бека (BDI) [52] — самоопросник, оценивает степень тяжести депрессии, выраженность когнитивно-аффективных и соматических симптомов/жалоб.

Для исследования индивидуально-психологических особенностей личности и механизмов психологической адаптации:

- Опросник копинг стратегий Лазаруса (WCQ) [13] — выявление преобладающих адаптивных и неадаптивных копинг-стратегий;

- Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛО-А) [1] — позволяет оценить личностный адаптационный потенциал и его компоненты: поведенческую регуляцию, коммуникативный потенциал, моральную нормативность. Оценивает степень выраженности дезадаптационных нарушений преимущественно астенических и психотических реакций и состояний. Также при обработке данных доступен перевод значений, соответствующих базовым шкалам Стандартизированного многофакторного метода исследования личности (СМИЛ/ММПИ), что позволяет получить типологические характеристики личности, определить акцентуации характера.

Для исследования социальных факторов и качества жизни:

- Краткий опросник качества жизни ВОЗ (WHOQOL-BREF) [59] — оценивает субъективную точку зрения на качество жизни, на состояние здоровья и другие сферы жизни пациента;
- Шкала семейного окружения (FES) [29] — используется для субъективной диагностики микросоциального климата в семье.

Индивидуально-психологические и психосоциальные особенности пациентов с когнитивными нарушениями

В проведенном нами пилотном исследовании [16] лица с недементными когнитивными нарушениями были разделены на 3 группы по степени социально-психологической адаптации, согласно интерпретации опросника МЛО-А: 1–2 — группа хороших адаптационных способностей, 3 — группа удовлетворительной адаптации, 4 — группа сниженной адаптации.

Предполагалось, что выраженность и структура нарушений познавательных функций будет являться краеугольным камнем, предопределяющим уровень адаптационного потенциала у данных лиц. Однако полученные нами данные при когнитивных расстройствах, не достигающих уровня деменции, продемонстрировали, что немаловажную роль в успешности психосоциальной адаптации играют личностные особенности, качество жизни и эмоциональное состояние пациента.

Было обнаружено, что значения когнитивных тестов значимо не сопряжены с уровнем личностного адаптационного потенциала. Напротив, показатели субтестов шкалы памяти Векслера IV «логическая память» и VIIa «парные ассоциации — простые пары» у группы респондентов с хорошими адаптационными способностями ниже, чем у группы со сниженной адаптацией, при этом общие показатели по нейропсихологическим тестам между группами значимо не отличаются. Можно предположить, что психосоциальная адаптация при мягком когнитивном расстройстве не способна быть объяснена только структурой когнитивного дефицита. У лиц со сниженной адаптацией обнаруживаются более высокие значения тревоги и депрессии по сравнению с группой «хорошей адаптации» и эмоциональное состояние лиц со сниженной адаптацией характеризу-

ется наличием повышенной утомляемости, тревожной оценкой перспектив, сниженным фоном настроения, у них преобладает использование копинг-стратегии «бегство–избегание». Считается, что данная копинг-стратегия связана с негативной эмоциональностью, снижением самооценки и ухудшением адаптации к стрессовой ситуации. У респондентов со сниженным адаптационным потенциалом были выше значения Т-баллов по шкалам 1-го уровня МЛО-А [40], что выявляет следующий профиль личностных особенностей (акцентуаций характера) данной группы (Me — медианные значения Т-баллов в группе респондентов с КР и сниженным адаптационным потенциалом):

- **1 Hs «Ипохондрия»** (Me=70) — при значениях выше 62 Т-баллов отражает склонность к фиксации внимания на состоянии своего организма и своего здоровья, поглощенность обилием тревожащих ощущений, озабоченность состоянием своих интеллектуальных и творческих возможностей;
- **7 Pt «Тревога»** (Me=72) — при значениях от 64 Т-баллов и выше указывает на чрезвычайно сильные самозащитные механизмы, удерживающие от соприкосновения с незнакомыми или чрезмерно сильными, опасными раздражителями. Возможно наличие конкретных страхов и опасений, затрудняющих выполнение деятельности, что снижает социальную активность и способность к самостоятельной деятельности, связанной с принятием ответственных решений при дефиците информации;
- **8 Sc «Индивидуалистичность»** (Me=73) — при значениях от 70 и более Т-баллов отражает склонность дистанцироваться, замыкаться от окружения в своем внутреннем оригинальном и вполне устраивающем мире, что вызывает сложности при социальном взаимодействии ввиду своеобразия суждений;
- **F «Валидность»** (Me=59) — повышенные значения отражают потребность в положительной оценке окружением своей личности, поощрении и поддержке, склонность к напряженности в ответственных ситуациях, что может блокировать интеллектуальные возможности, снижая надежность деятельности. На этом фоне показатели шкал L «Лжи» и К «Коррекции» могут быть ниже. У пожилых лиц в норме значения последних двух шкал повышены и отражают возрастные изменения личности в сторону усиления нормативности поведения.

Также лица со сниженной адаптацией субъективно ниже оценивают свое качество жизни во всех сферах, но значимых различий по условиям проживания и семейным отношениям между группами обнаружено не было.

Таким образом, мы можем наблюдать, что более адаптированным проще справиться с имеющимися когнитивными нарушениями и соответственно проще оставаться социально активными и эмоционально устойчивыми, а лица со сниженным уровнем адаптации подвергаются риску социальной изоляции, аффективным расстройствам, что в дальнейшем может пагубно влиять на когнитивное функционирование. Данную проблему следует рассматривать комплексно, поскольку эта группа пациентов уязвима для стигматизации и самостигматизации,

и для них очень важна правильная психосоциальная реабилитация. Важно объективно оценивать не только состояние познавательных процессов (структуру когнитивного дефекта), но и эмоциональное состояние пациентов, и их поведение.

Мишени психокоррекционной работы для лиц с когнитивными расстройствами

Сами люди с когнитивными нарушениями и их близкие ищут способы совладания с болезненными проявлениями. Примером может служить использование когнитивного (или «мозгового») тренинга, который включает в себя повторяющуюся структурированную практику заданий, ориентированных на определенные когнитивные области, такие как рабочая память или внимание. Однако в Кокрановском систематическом обзоре [51, 56] не было найдено никаких доказательств существенной пользы при ранней стадии деменции, и консенсус экспертов одобряет этот вывод [63]. Общей проблемой когнитивного тренинга (КТ), которая вызывает озабоченность также при работе со здоровыми пожилыми людьми или людьми с умеренными когнитивными нарушениями, является отсутствие обобщения преимуществ. Даже у людей, у которых наблюдаются улучшения в обученных областях, нет значимых доказательств того, что они распространяются на другие области, улучшают способность выполнять повседневную деятельность или оказывают какое-либо благотворное влияние в реальной жизни [70]. Очевидно, что пациентов больше волнует устранение повседневных проблем, нормализация эмоционального состояния и восстановление их социального статуса, чем улучшение выполнения когнитивных тестов.

Требуется обучение пациента внешним и внутренним стратегиям компенсации когнитивного дефицита, т. е. обучение преднамеренному, самоинициируемому порядку действий, позволяющему больному достичь желаемой цели, реализация которой иным способом затруднена из-за имеющихся у него проблем. Необходимо интенсивная практика, поэтому специалисту важно не просто дать совет пациенту, но и побудить его приобрести и закрепить новые навыки, чтобы он мог применять их в повседневной жизни. Стратегии компенсации памяти подбираются не только в зависимости от тяжести когнитивного дефицита, но и с учетом предпочтений пациента в их использовании.

К **внутренним стратегиям** [18] компенсации расстройств памяти можно отнести простые модификации поведения (например, обращение к собеседнику с просьбой говорить медленнее), мысленные самоинструкции (например, «Будь внимательнее!», «Не спеши!»), обучение мнемоническим приемам, стратегия «усиленного запоминания» — сознательная концентрация внимания на запоминаемой информации, изоляция от внешних помех; многократное повторение запоминаемой информации (устно или письменно), мысленное повторение действий или пройденного пути («остановись — подумай — вспомни действие») и реальное повторение действий (отработка навыка до уровня автоматизма).

К **внешним стратегиям** можно отнести: простые вспомогательные средства хранения и воспроизведения информации, такие как: записные книжки, списки планируемых дел с описанием этапов операций, ежедневники, коробочки с отсеками для лекарств и т. д.; сложные — микрокомпьютерные устройства (смартфон, электронный органайзер, электронные диктофоны).

Однако эмоциональные переживания могут дезорганизовать пациента, снижая эффективность когнитивных тренировок и применения компенсаторных стратегий, приносить эмоциональные страдания, поэтому наряду с восстановлением и компенсацией когнитивных и поведенческих нарушений рекомендуется одновременная коррекция эмоциональных расстройств. В этой связи многие программы нейрореабилитации сочетают когнитивные тренировки с психотерапией (психокоррекцией). В частности (при сохранности мышления и критики), больных обучают *стратегиям самоинструкций, методикам «когнитивной репетиции», способам выявления автоматических мыслей, методикам постановки и достижения цели* и другим техникам когнитивно-поведенческой терапии (КПТ) [4, 18].

Например, проведению упражнений предшествует работа по повышению мотивации пациента к занятиям когнитивным тренингом или когнитивной реабилитацией. С пациентом обсуждается вопрос о важности избавления от сомнений в своих возможностях и необходимости тренировок. Следует помочь пациенту обнаружить имеющиеся у него дезадаптивные убеждения и установки и скорректировать их.

Таблица 1

Примеры дезадаптивных и адаптивных установок [18]

Дезадаптивная установка	Адаптивная установка
«У меня плохая память, потому что я стар»	«Хотя моя память несколько ухудшилась, я могу работать и восстановить ее»
«Хорошая память мне уже не нужна»	«Мой опыт и знания еще многим пригодятся»
«Я не в состоянии улучшить свою память»	«Память можно улучшить в любом возрасте, если человек хочет этого. С небольшой посторонней помощью»
«Я ожидал более заметного успеха. Весь период тренировок отнимет у меня слишком много времени»	«Я сделал небольшой шаг вперед и буду продвигаться дальше. Для успеха необходимо время»

Иногда, чтобы двигаться дальше и быть продуктивным, нужно сначала принять реальность такой, какая она есть, не пытайтесь исправить болезненный эмоциональный опыт. Звучит парадоксально, но это один из механизмов психотерапевтического подхода «Терапия принятия и ответственности» (ТПО) [47], относящегося к третьей волне КПТ, который в последнее время демонстрирует свою эффективность при различных психических расстройствах [64, 69].

Подход ТПО основан на трансдиагностической модели и исходит из того, что причина всех страданий и любого психического расстройства в избыточном застревании, фиксации на внутреннем опыте, что мы можем наблюдать у части наших пациентов, которые еще не имеют выраженных когнитивных нарушений и проблем социально-бытового характера, но избыточно фиксированы на внутренних ограничениях и не «замечают» ничего кроме «болезни», отдаляясь от своих ценностей и полноценной жизни «здесь и сейчас». Это приводит к тому, что человек становится настолько скован в своих действиях, что «сплавляется» со своими болезненными проявлениями (в частности с тревогой, депрессивными переживаниями, мыслями о своих недостатках) и не может адаптироваться к изменениям, начинает избегать ситуаций, где он будет испытывать негативные эмоции. В своей практике мы нередко наблюдаем данную копинг-стратегию («бегство–избегание») у лиц с когнитивными нарушениями, что и подтвердило наше исследование. Например, пациенты стараются избегать взаимодействий с другими людьми, чтобы те не замечали, как ухудшилась их память или речь, поскольку испытывают стыд и вину. В долгосрочной перспективе это приводит к социальной изоляции, а далее может усугубить и когнитивное функционирование. Вместо борьбы с симптомами предлагается развивать так называемую *психологическую гибкость*. В этом свете ТПО представляется весьма перспективной для изучения возможностей эмоциональной и поведенческой коррекции у данной когорты пациентов.

Специфика когнитивных нарушений, индивидуально-психологические и психосоциальные особенности у лиц с когнитивными расстройствами сосудистой этиологии

Хроническая ишемия головного мозга и сосудистая деменция

В настоящее время в Российской Федерации уменьшается численность населения с одновременным ростом количества лиц пенсионного возраста, особенно, которых является наличие множественной, сочетанной патологии, прежде всего, сосудистых заболеваний головного мозга [2]. Несвоевременная диагностика, неадекватная профилактика и лечение хронической ишемии мозга (ХИМ) у пожилых людей приводят к трудовой и социальной дезадаптации со снижением качества их жизни [38].

ХИМ (сопоставимая с понятием дисциркуляторной энцефалопатии (ДЭ)) — медленно прогрессирующая форма цереброваскулярной патологии, связанная с диффузным поражением головного мозга, проявляющаяся комплексом неврологических и нейропсихологических расстройств, обусловленная несоответствием между сниженным уровнем церебральной гемоперфузии (20–25 мл/мин на 100 г вещества мозга) и потребностью мозговой ткани в кислороде, возникающим в период нагрузки организма [25]. Число пациентов с явлениями ХИМ в России неуклонно растет, составляя не менее 700 на 100 000 населения [48]. У лиц старше 60 лет когнитивные расстройства цереброваскулярной природы, служащие эквивалентом ХИМ, определяются в диапазоне от 16,5 до 20% случаев [22].

Критериями диагностики ДЭ являются:

- наличие клинических, анамнестических и инструментальных признаков поражения головного мозга;
- церебральная дисгемия;
- причинно-следственная связь между указанными критериями;
- симптомы прогрессирования церебральной сосудистой недостаточности.

Проведение системной психодиагностики пациентам с ХИМ позволяет говорить о биопсихосоциальной сущности заболевания, проводить параллели постадийно протекающих неврологических и психопатологических проявлений заболевания, в «сердцевине» клинических проявлений которого лежат КР в рамках психоорганического синдрома (ПОС).

Психоорганический синдром характеризуется следующей триадой признаков: ослаблением памяти, снижением понимания, недержанием аффекта (триада Вальтер–Бюэля). При *астеническом его варианте* пациенты жалуются на эмоциональную неустойчивость. Они выглядят напряженными и растерянными в условиях спешки и повышенной ответственности, быстро утомляются и устают от шумного общества, волнуются и не могут выполнить привычный ранее объем работы, испытывают тревогу при получении новых заданий, плохо переносят духоту и жару. Отдых приносит заметное улучшение самочувствия. Характерен симптом Пирогова (метеочувствительность цефалгий и астении с понижением умственной и физической работоспособности). Астеническому варианту ПОС клинически эквивалентны неврологические проявления *I стадии ДЭ* из пентады Максудова [30]. Последняя включает в себя церебрастенические жалобы (минимум две на протяжении последних трех месяцев: цефалгии, головокружение, шум в ушах, ослабление памяти, снижение работоспособности), проявляющиеся только при функциональных нагрузках, на фоне имеющейся негрубой очаговой неврологической симптоматики (без формирования неврологического синдрома). При этом уже появляются необратимые морфологические «сосудистые» изменения мозговой ткани, улавливаемые методами нейровизуализации (1–2 лакуны, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз шириной менее 10 мм). Принципиальным является тот факт, что при ХИМ *I стадии* доминируют субъективные расстройства в виде лабильного церебрастенического синдрома, в патогенезе которого психологические факторы риска играют немаловажную роль (наряду с дисгемическими). Субъективные неврологические симптомы ДЭ *I стадии* «маскируются» за церебрастенией и носят неспецифический характер. При этом важно отметить, что на данном этапе нарушения церебральной гемодинамики неврозоподобный синдром (астено-тревожный (чаще при артериальной гипертензии) или астено-депрессивный (чаще при церебральном атеросклерозе)) доминирует над дисмнестическими и интеллектуальными расстройствами («псевдодеменция»), что диктует необходимость психоэмоциональной коррекции при реабилитации лиц с ДЭ *I стадии*. Другими словами, наличие аффективных расстройств способно усугублять выраженность когнитивных расстройств из-за повышения уровня тревоги и связанных с этим трудностей сосредоточиться, неуверенности и ожидания неудачи.

ДЭ II стадии (субкомпенсированная) характеризуется усугублением морфологических дисгемических изменений мозговой ткани (3–5 лакун, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз шириной 10–20 мм) и наличием одного выраженного неврологического синдрома (пирамидного, атактического или псевдобульбарного) с умеренными когнитивными нарушениями, из-за которых пациенту уже требуется помощь в обычных условиях. Данной стадии нарушения церебральной гемодинамики соответствует взрывной вариант психоорганического синдрома: из-за когнитивной дисфункции пациенты не справляются со своими профессиональными обязанностями. При этом у них отмечаются дисфория и агрессивность при игнорировании мнения окружающих. Характерной чертой когнитивной недостаточности при ДЭ является доминирование нейродинамических и регуляторных нарушений, связанных с дисфункцией соответственно I и III структурно-функциональных блоков мозга по А. Р. Лурия над нарушениями, обусловленными дисфункцией II блока [30].

У пожилых пациентов с *ДЭ III стадии* имеется несколько неврологических симптомокомплексов (амиостатический, псевдобульбарный, пирамидной и мозжечковой недостаточности), свидетельствующих о многоочаговом поражении мозга (более 5 лакун, перивентрикулярный и субкортикальный лейкоареоз шириной более 20 мм). Когнитивные нарушения достигают степени выраженности сосудистой деменции (эйфорический или апатический варианты ПОС), когда у пациентов отмечается полная несостоятельность в интеллектуально-мнестическом плане на пассивно-благодушном или полностью безучастном эмоциональном фоне (насильственный смех и плач, невозможность надежно выполнять даже хорошо знакомые профессиональные операции, бытовая неловкость с утратой навыков самообслуживания, аспонтанность). По мере прогрессирования хронической церебральной дисгемии количество «церебральных» жалоб уменьшается, что обусловлено снижением критики к своему состоянию. Параллельно возрастает выраженность социальной дезадаптации.

Таким образом, имеется соответствие стадий дисциркуляторной энцефалопатии (неврологических проявлений заболевания) и вариантов течения ПОС, отражающих выраженность церебральной дисгемии и нарушений когнитивного статуса. Неврологические и психопатологические симптомы ХИМ представляют собой «две стороны одной медали», что подчеркивает их диалектическое единство. Данный факт не только является клиническим подтверждением биопсихосоциальной сущности сосудистых заболеваний головного мозга, но и свидетельствует о необходимости полипрофессионального подхода при ведении этого контингента больных.

Системная психодиагностика пациентов с ХИМ

Для выявления индивидуально-психологических факторов у пациентов с ХИМ была разработана модель системной психодиагностики (Хяникяйнен И. В., Базарова Е. Н., 2017) [45], включающая информативные и легко выполняемые методики, которые могут быть рекомендованы к практическому использованию у пациентов с ХИМ.

Для исследования когнитивного статуса:

- Краткая шкала оценки психического статуса (MMSE);
- Краткий ориентировочный тест (КОТ);
- Методика «Заучивание 10 слов» А. Р. Лурия для выявления процесса запоминания и нарушений слухоречевой памяти;
- Буквенный вариант корректурной пробы Бурдона в модификации В. Я. Анфимова;
- Таблицы Шульце.

Для исследования актуального психического состояния:

- Госпитальная шкала тревоги и депрессии;
- Шкалы психопатологических проявлений;

Для изучения механизмов психологической адаптации (психологических защит и копингов):

- ТОБОЛ (психологическая диагностика типа отношения к болезни) для исследования дезадаптивных способов реагирования на болезнь;
- «Индекс жизненного стиля» (по Р. Плутчику, Г. Келлерману, Х. Р. Конте в модификации Л. И. Вассермана) [11];
- Стандартизированный тест Р. Лазаруса в модификации Л. И. Вассермана (определение способов совладания со стрессовыми и проблемными для личности ситуациями) [14].

Для исследования индивидуально-психологических особенностей личности:

- Тест-опросник Леонгарда–Шмишека;
- Фрайбургский многофакторный личностный опросник.

Для исследования социальных факторов и качества жизни:

- Методика «Уровень социальной фрустрированности» (по Л. И. Вассерману);
- Шкала качества жизни SF-36 (The Short Form-36) [74].

Авторская модель системной психодиагностики подразумевает следующее [45].

На донозологическом уровне целесообразно изучение биологических факторов (наследственная предрасположенность к цереброваскулярным заболеваниям), социальных факторов («Уровень социальной фрустрированности»), индивидуально-личностных особенностей (опросник Леонгарда–Шмишека, Фрайбургский многофакторный личностный опросник) и неадаптивных защитно-компенсаторных механизмов («Индекс жизненного стиля» и стандартизированный тест Р. Лазаруса) у лиц с ХИМ. Адекватная психологическая диагностика в этих случаях должна учитывать сложные соматопсихические и психосоматические взаимоотношения.

На нозологическом уровне ХИМ оказывает соматогенное и психогенное влияние на личность больного. Первое реализуется в когнитивной дисфункции (методы исследования когнитивного статуса) и эмоционально-волевых нарушениях (Госпитальная шкала тревоги и депрессии; Шкала психопатологических проявлений); второе — в патологических способах реагирования на болезнь (ТОБОЛ).

Все вышеизложенное через усиление нервно-психического напряжения («порочные круги» на донологическом и нозологическом уровнях) приводит к нарушению психологической адаптации и снижению КЖ (по шкале качества жизни) у пациентов с ХИМ и указывает пути для коррекции заболевания силами мультидисциплинарной бригады специалистов (невролог, терапевт, медицинский психолог, психотерапевт).

Индивидуально-психологические и психосоциальные особенности пациентов с ХИМ

Данная когорта больных характеризуется [44]:

- когнитивными нарушениями;
- тревожно-депрессивным симптомокомплексом с астенией, навязчивостями и фобиями, соматизацией негативных эмоциональных переживаний на фоне умеренного вегетативного дисбаланса;
- диффузным типом отношения к болезни с наиболее высокими оценками по сенситивному, тревожному, ипохондрическому типам;
- акцентуациями характера по эмотивному, экзальтированному, тревожному типам на фоне сенситивности и эмоциональной лабильности;
- умеренным уровнем социальной фрустрированности;
- снижением качества жизни в физическом и психологическом аспектах.

По данным исследования было выявлено, что у пациентов с ранней стадией ХИМ, развившейся на фоне артериальной гипертензии и/или церебрального атеросклероза, по сравнению с контрольной группой преобладают такие механизмы психологических защит, как «отрицание» ($63,2 \pm 3,7$ и $36,0 \pm 3,1$), $p < 0,01$; «компенсация» ($58,9 \pm 4,0$ и $31,9 \pm 4,7$), $p < 0,01$; «проекция» ($57,4 \pm 3,9$ и $42,5 \pm 4,6$), $p < 0,05$.

Доказано, что напряженность механизмов психологических защит коррелирует со снижением уровня КЖ и психической дезадаптацией [34]. Гетерогенность психологических защит (конструктивных типа «компенсации» и неконструктивных типа «проекции») у лиц с ХИМ, вероятно, свидетельствует о разнонаправленных амбивалентных мотивах, проявляющихся внутри личности, а также указывает на то, что пациенты, страдающие цереброваскулярным заболеванием, не склонны к анализу и рефлексии своих поступков, мотивов, желаний. На структуру психологических защит у лиц с хронической церебральной дисгемией, вероятно, влияют также постепенно нарастающие когнитивно-мнестические изменения, препятствующие адекватному восприятию событий [33].

Для пациентов с ХИМ, по сравнению со здоровыми, лишь две копинг-стратегии имели значимо высокую напряженность: «Поиск социальной поддержки» ($68,89 \pm 19,45$ и $49,39 \pm 12,48$) и «Принятие ответственности» ($69,64 \pm 18,63$ и $42,15 \pm 18,9$); $p < 0,05$. Также отметили, что лица с сосудистым заболеванием головного мозга значимо реже, чем здоровые, использовали такую копинг-стратегию как «Планирование решения проблем» ($60,00 \pm 22,32$ и $71,07 \pm 11,03$); $p < 0,05$.

Пациенты с ХИМ, находясь в состоянии дезадаптации, стремятся решать проблемы с помощью привлечения социальных ресурсов (ожидать поддержки, внимания, совета, сочувствия от родственников, друзей, медицинских работников — копинг-стратегия «Поиск социальной поддержки»). Но в то же время такая стратегия сочетается у них с неоправданной самокритикой и самобичеванием, переживанием чувства вины и хронической неудовлетворенностью собой (когнитивная ошибка чрезмерной персональной ответственности). Здоровые лица предпочитают преодолевать проблемы через планирование их решения (анализ ситуации, планирование собственных действий с учетом объективных условий, прошлого опыта и имеющихся ресурсов).

В литературных источниках, посвященных проблеме ХИМ и СД, у данной когорты больных, из-за ригидности психических процессов и наличия КР, подчеркивается также недостаточная способность к спонтанности в социальных контактах и отчужденность в межличностных отношениях [41].

В литературе подробно проанализированы также взаимосвязи копинг-стратегий и механизмов психологических защит. Так, в репертуаре защитно-совладающих стилей поведения можно выделить своеобразный «симптомокомплекс дезадаптации» [24]. Он включает в себя: повышенный общий уровень напряженности психологических защит, склонность к избеганию, а также принятие на себя чрезмерной ответственности в преодолении жизненных трудностей. Активные копинг-стратегии, ориентированные на решение проблемы, ведут к уменьшению имеющейся симптоматики, тогда как «избегание» и копинг-стратегии, направленные на редукцию эмоционального напряжения, приводят к ее усилению [10]. Копинг-стратегии «избегание» и «принятие ответственности» являются факторами риска нарушений успешной адаптации личности, требуют коррекции и психотерапевтического вмешательства.

Таким образом, для лиц с цереброваскулярными заболеваниями (в частности, ХИМ и СД) характерна «мозаичность» адаптивных и дезадаптивных индивидуально-личностных черт защитно-совладающего стиля поведения. Так, их успешной психологической адаптации способствует выраженность в структуре психологических защит личности механизмов «отрицания» и «компенсации», а дезадаптации — применение такой копинг-стратегии как «принятие на себя чрезмерной ответственности в преодолении жизненных трудностей» при уменьшении использования копинг-стратегии «планирование решения проблем» на фоне повышенного общего уровня напряженности механизмов психологических защит.

Выявленные особенности открывают перспективы для оптимизации индивидуальных психотерапевтических стратегий у больных с сосудистыми заболеваниями головного мозга [3].

Мишени реабилитации и психотерапии лиц с легкими когнитивными расстройствами сосудистой этиологии

На основе холистического и персонализированного подходов предложен авторский лечебно-диагностический алгоритм сопровождения пациентов с ХИМ и легкими когнитивными нарушениями сосудистого генеза [35], который может быть востребован для построения комплексных программ по первичной профилактике инсульта в популяционном масштабе.

Модифицированная модель ранней диагностики и коррекции цереброваскулярного заболевания включает в себя три этапа и содержит подробное описание соматического и неврологического исследования, а также психолого-психотерапевтического сопровождения больных, страдающих ХИМ.

На этапе оппортунистического скрининга лиц с ХИМ проводятся осмотры специалистами поликлиники. Терапевт осуществляет сбор соматических жалоб, трактует результаты лабораторных исследований и электрокардиограммы, осуществляет физикальный осмотр с измерением артериального давления. Невролог проводит сбор «церебральных» жалоб, оценивает неврологический статус, выявляет степень выраженности вегетативной дисфункции по опроснику Вейна [15].

На этапе селективного скрининга медицинский психолог проводит углубленную системную психодиагностику цереброваскулярного заболевания. Так, определяется преморбидный личностный портрет пациента, у которого уже в последующем развивались психопатологические проявления ХИМ: изучает акцентуации характера по опроснику Леонгарда–Шмишека и личностный профиль по Фрайбургскому многофакторному личностному опроснику. Для комплексной оценки когнитивной сферы пациентов с ХИМ медицинский психолог проводит ее интегративную оценку (по Краткому ориентировочному тесту), оценивает память (по тесту Лурия), внимание (проба Бурдона–Анфимова, таблицы Шульте). Психо-вегетативный регистр нарушений и наличие обсессивно-фобических проявлений у пожилых пациентов с ХИМ выявляется совместно неврологом и медицинским психологом. Невролог обнаруживает вегетативный дисбаланс по тесту Вейна и вегетативную ирритацию по методу Маркелова–Нарышкина [17]. Психолог осуществляет структурированное изучение субъективного симптоматического статуса по Шкале психопатологических проявлений, дополненной шкалой оценки астении MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) [71].

Индивидуально-психологические и социально-средовые особенности пожилых пациентов с ХИМ анализируются медицинским психологом посредством различных психологических методик («Уровень социальной фрустрированности», «Индекс жизненного стиля», стандартизированный тест Р. Лазаруса в модификации Л. И. Вассермана, шкала ТОБОЛ). Системная психодиагностика лиц, страдающих ХИМ, завершается изучением такого интегративного показателя, как качество жизни по Шкале качества жизни SF-36.

На основе анализа результатов проведенной системной психодиагностики психотерапевтом составляются индивидуальные психотерапевтические программы для каждого конкретного пациента с ХИМ с целью улучшения психической адаптации к уже развившемуся сосудистому заболеванию.

На этапах скрининга (оппортунистического, селективного) выявлено, что пациенты с ранними КР сосудистого генеза характеризовались наличием следующих некогнитивных психопатологических синдромов: вегетативной дисфункции (100%), астено-тревожного и/или астено-депрессивного (80%), обсессивно-фобического (52,5%) [46].

Третий этап реабилитации заключается в проведении лицам с ранними КР церебрального-сосудистого генеза персонализированной психофармакотерапии.

Пациентам с ХИМ при наличии жалоб назначаются медикаментозная терапия этиологических факторов риска заболевания (главным образом, артериальной гипертензии и/или церебрального атеросклероза), а также психотерапевтическая коррекция негативных эмоциональных переживаний. При этом используются несложные психотерапевтические методики, воздействующие на разные уровни психосоматического звена патогенеза ХИМ. Уместно говорить о персонализированно-дифференцированном выборе психотерапевтического метода, оказывающем целенаправленное воздействие на характерные нарушения, имеющиеся у конкретного больного. Так, для коррекции обсессивно-фобических расстройств может быть применено прямое мотивированное внушение наяву с элементами разъяснения и убеждения, для лечения тревожно-депрессивных проявлений — когнитивная реатрибуция по А. Беку, для воздействия на психо-вегетативные нарушения — прогрессирующая мышечная релаксация без когнитивных тренингов по контролю за ощущениями [36].

Для коррекции когнитивной дисфункции у лиц с ХИМ I стадии достаточно стандартной фармакотерапии сосудистого заболевания (в рамках воздействия на гемодинамическое звено патогенеза заболевания) без когнитивных тренингов. Антидементивные препараты различных фармакологических групп назначаются по клиническим показаниям пациентам, страдающим ХИМ II или III стадии [26].

Таким образом, предложенная комплексная стратегия диагностики и терапии цереброваскулярных заболеваний достоверно повышала КЖ пациентов, страдающих ранними КР сосудистого генеза. Оптимизация психологической адаптации к когнитивному дефициту при ХИМ и СД способствует улучшению не только физического состояния и психологической сферы, но и социального функционирования данного контингента больных.

Когнитивные нарушения сосудистой этиологии при COVID-19

Пациенты с приобретенным слабоумием более чувствительны к новой коронавирусной инфекции (НКВИ), так как ее факторы риска идентичны факторам риска СД (заболевания сердечно-сосудистой системы, ожирение, сахарный диабет); и, кроме того, сами по себе психические нарушения мешают больным

соблюдать профилактические меры [73]. Изучение когнитивных и некогнитивных нарушений у лиц после перенесенной НКВИ связано с очевидной потребностью в их лучшей психологической адаптации к когнитивной дисфункции при СД, повышении качества жизни (КЖ) и функциональной независимости [42]. Не вызывает сомнений тот факт, что коронавирусная пандемия максимально болезненно отразилась на пожилых пациентах психоневрологических интернатов, среди которых 59% имеют деменцию средней степени тяжести, 32% — легкую деменцию, 9% — УКР [32]. Постояльцы учреждений ухода закрытого типа более подвержены риску заражения НКВИ из-за скученности проживания и частых контактов с обслуживающим персоналом. У них часто потеря поддержки, имеется принудительная социальная изоляция на фоне проведения противоэпидемических мероприятий, отмечается снижение когнитивной стимуляции. Все эти факторы вызывают эмоциональные нарушения тревожно-депрессивного спектра, а также ускоряют снижение когнитивных функций [58].

Для изучения специфики когнитивных нарушений, отношения к болезни, КЖ, эмоционального состояния у пожилых пациентов с легкой сосудистой деменцией (ЛСД) после перенесенной НКВИ могут быть рекомендованы следующие шкалы и опросники.

Для исследования когнитивного статуса:

- Монреальская шкала оценки когнитивных функций (Montreal Cognitive Assessment — MoCA) [66] — оценивает различные когнитивные сферы: внимание и концентрацию, исполнительные функции, память, язык, зрительно-конструктивные навыки, абстрактное мышление, счет и ориентацию. Когнитивная дисфункция фиксируется при результате менее 26 баллов.

Для исследования актуального психического состояния:

- Корнельская шкала депрессии при деменции (Cornell Scale for Depression in Dementia — SCDD) [50] — вероятная депрессия диагностируется при превышении 10 баллов.

Для изучения психологической адаптации:

- ТОБОЛ — диагностика вариантов личностного реагирования на заболевание и типа отношения к болезни [12].

Для исследования социальных факторов и качества жизни:

- Опросник КЖ при болезни Альцгеймера (Quality of Life-Alzheimer's Disease — QoL-AD): самооценка КЖ (QoL-AD-SR (self-rating)) и прокси-рейтинг КЖ (косвенная оценка КЖ лицами, осуществляющими уход, — QoL-AD-PR (proxy rating)) [65]. Данный опросник позволяет оценить следующие сферы КЖ: физическое здоровье, силы, настроение, жилищные условия, память, семью, брак (отношения с близкими), друзей, общую самооценку, способность выполнять работу по дому, способность развлекаться, деньги, жизнь в целом.

Индивидуально-психологические и психосоциальные особенности пациентов с ЛСД после перенесенной НКВИ

Исследовали 132 постояльца (67 мужчин, 65 женщин; средний возраст $73,05 \pm 3,48$ года) социального дома «Северное Измайлово» Департамента труда и социальной защиты населения города Москвы, страдающих ЛСД (по диагностическим критериям Международной классификации болезней X пересмотра). Выделили 2 группы сравнения: лица с давностью клинического дебюта НКВИ, подтвержденной положительным ПЦР-тестом, 6 месяцев \pm 1 месяц, с исходом в выздоровление, подтвержденное отрицательным ПЦР-тестом ($n = 65$; 33 мужчины, 32 женщины), и не перенесшие COVID-19 (группа госпитального контроля) ($n = 67$; 34 мужчины, 33 женщины). Половозрастной состав сравниваемых групп был однороден ($p > 0,05$). Критериями исключения явились: пациенты с сосудистой деменцией средней и тяжелой степени (по MMSE [62] менее 20 баллов); лица с ЛСД, перенесшие COVID-19, имеющие давность клинического дебюта НКВИ, подтвержденной положительным ПЦР-тестом, менее пяти либо более семи месяцев, либо повторно переболевшие COVID-19; больные с дегенеративными и смешанными деменциями; больные с другими психическими расстройствами (такими как тяжелая депрессия, шизофрения, биполярное расстройство, аддикции); пациенты с другими неврологическими заболеваниями (болезнь Паркинсона, рассеянный склероз, инсульт); с неконтролируемыми клиническими проблемами (декомпенсация сахарного диабета, ишемической болезни сердца, гипертонической болезни); отсутствие терапии антидементивными препаратами или терапия препаратами не из группы мемантина; отсутствие информированного добровольного согласия пациентов на включение в исследование.

Было выявлено, что COVID-19 усугубляет когнитивный дефицит у лиц с ЛСД (по MoCA $20,80 \pm 0,59 / 21,40 \pm 0,78$ балла; $p < 0,05$) в отсутствие депрессии (по SCDD $1,52 \pm 0,50 / 1,52 \pm 0,84$ балла в группе переболевших НКВИ / группе госпитального контроля соответственно; $p > 0,05$). Полученные результаты подтверждают данные литературы, указывающие на непосредственное поражение головного мозга вирусом при НКВИ с нарастанием уже имеющихся когнитивных нарушений у лиц с СД [37].

Самооценка КЖ (QoL-AD-SR) у лиц с ЛСД составляла $30,32 \pm 2,89$ балла у переболевших НКВИ пациентов и $29,76 \pm 4,08$ у неболевших, а прокси-рейтинг КЖ (QoL-AD-PR) $30,26 \pm 2,08$ и $29,22 \pm 3,67$ в исследуемых группах соответственно без статистических различий между ними ($p > 0,05$). Общеизвестно, что пожилые пациенты после НКВИ характеризуются тотальным снижением показателей психического компонента здоровья и ролевого функционирования, обусловленного физическим и эмоциональным состоянием [21]. Нами не установлено подобных изменений у пожилых лиц с ЛСД после перенесенной НКВИ (вероятно, у подобной категории больных, проживающих в психоневрологических интернатах, «доковидные» КР и соматогенная астения «маскировали» прогрессирующее ухудшение КЖ).

У переболевших COVID-19 выявили корреляцию между прокси-рейтингом КЖ и степенью выраженности когнитивной дисфункции по MoCA ($R = -0,28$); а в группе госпитального контроля — между прокси-рейтингом КЖ и степенью выраженности депрессивных проявлений ($R = -0,33$). Прочих значимых корреляций в исследуемых группах между QoL-AD-SR со степенью выраженности когнитивных и эмоциональных нарушений не выявили. Таким образом, подтвердили литературные данные о том, что имеются связи прогрессирующих когнитивных нарушений с ухудшением КЖ у пациентов после перенесенной НКВИ [39], а также корреляции между КЖ и депрессивными нарушениями у лиц с СД [8].

При анализе результатов методики ТОБОЛ при подсчете шкал, попавших в диагностическую зону, у пожилых пациентов с ЛСД, перенесших НКВИ, выявили смешанный тип отношения к болезни (неврастенический (первое ранговое место) и сенситивный типы); у лиц группы госпитального контроля — диффузный (сенситивный (первое ранговое место), анозогнозический, эргопатический, гармоничный, неврастенический типы (второе-пятое ранговые места соответственно)). При сравнении исследуемых групп пациентов с ЛСД (перенесших / не перенесших НКВИ) установили значимые различия ($p < 0,01$), указывающие на то, что лица, перенесшие НКВИ, характеризовались преимущественно интрапсихической дезадаптацией (неврастенический тип $16,03 \pm 8,29 / 9,34 \pm 5,03$ балла); а лица, не переносившие COVID-19, — преимущественно интерпсихической дезадаптацией (сенситивный тип $10,31 \pm 5,71 / 14,90 \pm 7,62$ балла).

У пожилых пациентов после перенесенной НКВИ описаны симптомы раздражительной слабости (в рамках астенического варианта ПОС) [9]. Среди данной категории больных у лиц с ЛСД в психоневрологических интернатах имеется утяжеление лабильной церебрастении из-за нарастания КР со снижением прокси-оценки КЖ, что вызывает внутриличностную дезадаптацию («капитуляцию» перед заболеванием, «уход в себя») и требует индивидуальных форм психотерапевтической работы (когнитивные тренинги).

Преобладающий сенситивный тип отношения к болезни у пожилых больных с ЛСД, проживающих в учреждениях ухода закрытого типа и не переносивших НКВИ, согласуется с обнаруженной нами корреляцией эмоциональных нарушений с прокси-оценкой КЖ. Он характеризуется уязвимостью, озабоченностью неблагоприятными оценками окружающих (пациенты боятся стать обузой и объектом жалости, что приводит к неустойчивости настроения в межличностных контактах), что говорит о межличностной дезадаптации данной когорты пациентов, требующей групповых форм психотерапевтической коррекции негативных эмоциональных переживаний. У пожилых пациентов, проживающих в психоневрологических интернатах, описаны коммуникативные проблемы, переживание ими чувства одиночества и никчемности, пессимистическая мировоззренческая установка [43].

Кроме того, можно констатировать, что пожилые пациенты, не переболевшие НКВИ, являлись более адаптированными, чем переболевшие COVID-19, о чем свидетельствовали значимые различия ($p < 0,01$) по типам отношения к болезни,

показывающим отсутствие дезадаптации: анозогнозическому ($6,54 \pm 2,27 / 13,70 \pm 7,83$ балла), эргопатическому ($8,34 \pm 7,51 / 13,45 \pm 6,92$ балла), гармоничному ($2,15 \pm 1,94 / 10,07 \pm 5,15$ балла среди перенесших / не перенесших НКВИ). Наши результаты в полной мере подтверждаются современными научными публикациями об ухудшении адаптации у лиц после перенесенной НКВИ [27].

Таким образом, в результате проведенного исследования установили, что у пожилых пациентов — постояльцев психоневрологических интернатов, страдающих ЛСД и перенесших НКВИ, отмечается значимое утяжеление лишь когнитивного дефицита, без депрессивных проявлений. НКВИ ухудшает прокси-оценку их КЖ за счет утяжеления когнитивного дефицита. У «бесковидных» больных прокси-рейтинг КЖ имеет корреляцию со степенью выраженности эмоциональных нарушений. НКВИ вызывает у пожилых пациентов с ЛСД интрапсихическую дезадаптацию (смешанный тип отношения к болезни с преобладанием неврастенического); а для «бесковидных» больных характерна интерпсихическая дезадаптация (диффузный тип отношения к болезни с преобладанием сенситивного).

Выявленные закономерности могут способствовать оптимизации персонализированных моделей медико-психологической реабилитации пожилых пациентов с ЛСД, проживающих в психоневрологических интернатах. Для улучшения психологической адаптации к когнитивному дефициту и повышения КЖ в данной когорте больных среди перенесших НКВИ целесообразны индивидуальные когнитивные тренинги, среди неболевших НКВИ — групповая психотерапевтическая коррекция негативных эмоциональных переживаний.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

По результатам выполненных исследований нашей группой трех независимых исследований пожилых лиц с когнитивными нарушениями различной степени выраженности можно констатировать наличие общих черт во всех обследованных группах.

Во-первых, это тот факт, что субъективное восприятие пациентами своего состояния, личностные особенности, эмоциональный фон, социальная отчужденность, озабоченность оценками окружающих и неконструктивные попытки самостоятельно справиться со своими проблемами оказывают существенное влияние на их качество жизни в целом.

Во-вторых, в рутинной практике соматическая патология и когнитивный дефицит нередко маскируют проблемы уязвимой личности страдающего когнитивными нарушениями человека, остающегося практически один на один со своим заболеванием. Особенно значимо и болезненно это может быть на начальных этапах (недементных КР) при сохранности критики к своему состоянию.

В-третьих, несмотря на развитие медицины и фармакотерапии, в настоящее время не существует какого-либо лекарственного средства, способного излечить деменцию или предотвратить ее развитие, надежды на то, что такой препарат появится в ближайшее время, эфемерны, хотя противодементная терапия несо-

мненно важна. Пациенту остается лишь пассивно выполнять или же игнорировать медицинские рекомендации (в том числе по профилактике), в лучшем случае человек может «выиграть время» и продлить свою независимость.

В-четвертых, функционирование лиц с синдромом УКР может длительное время оставаться стабильными или возвращаться к исходному состоянию [54], но даже если прогрессирование нарушений когнитивных функций неминуемо, сможет ли больной человек испытывать счастье и получать удовольствие от того, что для него ценно? Проведет ли он имеющееся у него время с пользой, если он всецело «погружен» в свои негативные переживания и не имеет навыков «расцепиться» с ними?

В-пятых, социальная дезадаптация и отчуждение сказываются на когнитивном функционировании пожилого человека и могут увеличивать риск развития и темп прогрессирования деменции.

Все это позволяет утверждать, что при формировании психокоррекционных программ для пожилых лиц внимание следует уделять не только тренингу когнитивных функций, но и коррекции дисфункциональных эмоциональных схем и поведенческих паттернов. Кроме того, необходимы усилия, направленные на повышение мотивации больного к собственному активному участию в процессе лечения.

Литература

1. Многоуровневый личностный опросник «Адаптивность» (МЛЮ-АМ) А. Г. Маклакова и С. В. Чермянина. Практическая психодиагностика. Методики и тесты: учебное пособие / ред. и сост. Д. Я. Райгородский. Самара, 2001: 549–558.
2. Авров М. В. Качество жизни пациентов с хронической ишемией головного мозга // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2017; 4: 56–58.
3. Антонен Е. Г., Хянкяйнен И. В. Реабилитация пациентов с хронической ишемией мозга с позиций биопсихосоциального подхода // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2014; 8: 316.
4. Бек А., Раиш А., Шо Б., Эмери Г. Когнитивная терапия депрессии. СПб.: Питер, 2003: 304.
5. Белоконь О. В., Ермаков С. П., Комаров Ю. М. Здоровье и благополучие пожилых // Здравоохранение РФ. 1995; 5: 17–19.
6. Бельцова И. А. Концепция «успешное старение» как нормативный конструкт в формировании позитивного образа старости в демократическом обществе // Вестник экономики, права и социологии. 2012; 1: 283–289.
7. Бизюк А. П., Вассерман Л. И., Иовлев Б. В. Применение интегративного теста тревожности (ИТТ) // Методические рекомендации. СПб.: Изд-во НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2003. 23 с.
8. Боголепова А. Н. Сосудистая депрессия и когнитивная дисфункция // Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика. 2019; 3 (11): 26–31.
9. Васильева А. В. Эволюционная модель депрессии в период пандемии. Альянс психологии и фармакотерапии // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2021; 1: 91–101.
10. Вассерман Л. И., Беребин М. А., Косенков Н. И. О системном подходе к оценке психической адаптации // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 1994; 3: 16–25.

11. *Вассерман Л. И., Ерышев О. Ф., Клубова Е. Б.* Психологическая диагностика индекса жизненного стиля. СПб.: СПбНИПНИ им. В. М. Бехтерева, 2005. 50 с.
12. *Вассерман Л. И., Трифонова Е. А., Федорова В. Л.* Внутренняя картина болезни в структуре качества жизни у больных с соматической патологией // *Сибирский психологический журнал.* 2008; 27: 67–71.
13. *Вассерман Л. И., Иовлев Б., Исаева Е. Р., Трифонова Е. А., Щелкова О. Ю., Новожилова М. Ю., Вукс А. Я.* Методика для психологической диагностики способов совладания. СПб.: НИПНИ им. Бехтерева, 2009. 38 с.
14. *Вассерман Л. И., Трифонова Е. А., Щелкова О. Ю.* Психологическая диагностика и коррекция в соматической клинике. СПб.: Речь, 2011. 271 с.
15. *Вейн А. М., Вознесенская Т. Г., Воробьева О. В.* Вегетативные расстройства. Клиника, диагностика, лечение. М.: Медицинское информационное агентство, 2003. 752 с.
16. *Гомзякова Н. А., Щелкова О. Ю., Залуцкая Н. М.* Факторы психосоциальной адаптации у лиц пожилого возраста с нейрокогнитивными нарушениями // *Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике:* Санкт-Петербург, 25–26 мая 2023 года. СПб.: НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2023: 294–296.
17. *Горелик А. Л., Нарышкин А. Г., Шемякин А. Н., Ахмерова Л. Р., Корсакова Е. А.* Солярная микрополяризация в лечении дисфункций вегетативной нервной системы // *Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: сборник методических рекомендаций / под ред. Н. Г. Незнанова.* Выпуск 5. СПб.: Коста, 2022: 51–64.
18. *Григорьева В. Н., Ковязина М. С., Тхостов А. Ш.* Когнитивная реабилитация больных инсультом и черепно-мозговой травмой. Н. Новгород: Ниж. гос. мед. академия, 2013: 89–101.
19. *Денисова Е. А., Фатхуллина Е. В.* Особенности социально-психологической адаптации пожилых людей // *Научно-методический электронный журнал «Концепт».* 2015; S28: 1–5.
20. *Дугар А. С.* Медико-социальные проблемы пожилых людей // *Организация работы с молодежью.* 2017; 1: 2.
21. *Евстифеева Е. А., Филиппенкова С. И., Воробьев П. А., Воробьев А. П.* Качество жизни пожилых пациентов с постковидным синдромом // *Клиническая геронтология.* 2022; 28 (11–12): 6–11.
22. *Захаров В. В.* Неизбежность когнитивных нарушений в пожилом возрасте — это миф. Эффективная фармакотерапия // *Неврология и психиатрия.* 2015; 3: 4–5.
23. *Зеликова Ю. А.* Субъективное благополучие пожилых людей (кросснациональный анализ) // *Социологические исследования.* 2014; 11 (367): 60–69.
24. *Исаева Е. Р.* Механизмы психологической адаптации личности: современные подходы к исследованию копинга и психологической защиты // *Вестник Санкт-Петербургского университета.* Серия 12. 2008; 2: 40–46.
25. *Кандыба Д. В.* Дисциркуляторная энцефалопатия: гетерогенность развития хронической ишемии мозга, современные подходы к терапии // *Российский семейный врач.* 2012; 3: 4–13.
26. *Караваева Т. А., Васильева А. В., Полторац С. В., Колесова Ю. П.* Принципы и алгоритмы психофармакологического лечения тревожных расстройств невротического уровня (тревожно-фобических, панического и генерализованного тревожного расстройств) // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева.* 2016; 1: 3–9.
27. *Келасьев В. Н., Перлова И. Л.* Адаптация пожилых петербуржцев к ситуации пандемии коронавируса // *Успехи геронтологии.* 2020; 33 (6): 1016–1026.

28. *Клецина И. С.* Гендерная социализация в пожилом возрасте // Социальная психология и общество. 2020; 11 (3): 22–34.
29. *Куприянов С. Ю.* Роль семейных факторов в формировании вариантов нервнопсихического механизма патогенеза бронхиальной астмы и их коррекция методом семейной психотерапии: дис. ... канд. психол. наук. Л.: НИПНИ им. В. М. Бехтерева, 1985. 20 с.
30. *Левин О. С.* Дисциркуляторная энцефалопатия: анахронизм или клиническая реальность // Современная терапия в психиатрии и неврологии. 2012; 3: 40–46.
31. *Левин О. С., Лавров А. Ю., Васенина Е. Е. и др.* Валидизация русскоязычной версии модифицированной Адденбрукской когнитивной шкалы для диагностики болезни Альцгеймера // Журн. неврол. и псих. 2015; 115 (6–2): 36–39.
32. *Меметов С. С., Кобзев Ю. В., Ким В. В.* Проблемы психосоматического статуса здоровья лиц пожилого и старческого возраста, проживающих в условиях учреждений социального обслуживания // Гуманитарий Юга России. 2021; 10 (2): 49–57.
33. *Менделевич Е. Г.* Хроническая мозговая сосудистая недостаточность: клинико-нейровизуализационные параметры, факторы риска и нейропротективная терапия // РМЖ. 2016; 7: 424–428.
34. *Мисютин В. В.* Психологические факторы снижения качества жизни больных хроническими нарушениями мозгового кровообращения // Вестник Южно-Уральского государственного университета. Серия «Психология». 2012; 2: 113–118.
35. *Михайлов В. А., Хяникяйнен И. В.* Алгоритм психолого-психотерапевтического сопровождения больных с хронической ишемией мозга // Ученые записки СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2018; 25 (2): 52–56.
36. *Михайлов В. А., Хяникяйнен И. В., Лукина Л. В.* Психические расстройства при нарушениях мозгового кровообращения / Психиатрия. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Ю. А. Александровского, Н. Г. Незнанова. 2-е издание. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021: 519–539.
37. *Пизова Н. В., Пизов Н. А., Пизов А. В.* Когнитивные нарушения у лиц, перенесших COVID-19 // Медицинский совет. 2021; 4: 69–77.
38. *Сагова М. М., Юнищенко Н. А., Левин О. С.* Факторы, влияющие на качество жизни больных с начальными стадиями дисциркуляторной энцефалопатии // Земский врач. 2013; 1: 3–7.
39. *Скворцов В. В., Малякина Э. А., Малякин Г. И., Пономарева А. Р., Тинаева Р. Ш., Киселева А. В., Лескова А. В.* Неврологические проявления лонг-ковида: клинические аспекты и влияние на качество жизни // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2023; 4: 264–269.
40. *Собчик Л. Н.* Стандартизированный многофакторный метод исследования личности СМИЛ. СПб.: Речь, 2000. 219 с.
41. *Соловьев А. Г., Новикова И. А., Местечко В. В.* Психосоциальные характеристики лиц пожилого возраста с непсихотическими психическими расстройствами // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2013; 4: 45–50.
42. *Старчина Ю. А., Вахнина Н. В.* Когнитивные нарушения после инфекции COVID-19 // Поведенческая неврология. 2021; 1: 18–26.
43. *Хараланова Г., Георгиева Л.* Адаптация лиц 65 лет и старше к жизни в институциональной структуре // Евразийский союз ученых. 2020; 11–12 (80): 53–58.
44. *Хяникяйнен И. В., Михайлов В. А., Антонен Е. Г.* Психосоциальные характеристики лиц с хронической ишемией мозга // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2015; 1: 54–60.
45. *Хяникяйнен И. В., Базарова Е. Н.* Системная психодиагностика хронической ишемии мозга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017; 10: 36–41.

46. Хяникяйнен И. В. Алгоритм нейропсихологической помощи лицам с ранней стадией хронической ишемии мозга // Вестник неврологии, психиатрии и нейрохирургии. 2017; 5 (88): 26–30.
47. Чернов Н. В., Моисеева Т. В., Белякова М. А. и др. Применение психотерапевтического подхода «Терапия принятия и ответственности» у пациентов с первым психотическим эпизодом // Consortium Psychiatricum. 2021; 2 (4): 30–39. doi: 10.17816/CP97
48. Чуканова Е. И., Ходмамжаров Б. Э., Чуканова А. С. Хроническая ишемия мозга (этиология, патогенез, лечение). Профилактика инсульта и сосудистая деменция // РМЖ. 2012; 10: 517–521.
49. Adams A. G., Henry J. D., von Hippel W. et al. A comprehensive assessment of poststroke social cognitive function // Neuropsychology. 2021; 35 (5): 556–567. doi: 10.1037/neu0000741.
50. Alexopoulos G. S., Abrams R. C., Young R. C., Shamoian C. A. Cornell scale for depression in dementia // Biological Psychiatry. 1988; 23: 271–248.
51. Bahar-Fuchs A., Clare L., Woods B. Cognitive training and cognitive rehabilitation for mild to moderate Alzheimer's disease and vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2013; 6: CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.pub2.
52. Beck A. T. et al. An inventory for measuring depression // Archives of general psychiatry. 1961; 4 (6): 561–571.
53. Burholt V., Windle G., Morgan D. J., CFAS Wales team. A Social Model of Loneliness: The Roles of Disability, Social Resources, and Cognitive Impairment // The Gerontologist. 2017; 57 (6): 1020–1030. doi: 10.1093/geront/gnw125.
54. Busse A., Angermeyer M. C., Riedel-Heller S. G. Progression of mild cognitive impairment to dementia: a challenge to current thinking // Br. J. Psychiatry. 2006; 189: 399–404. doi: 10.1192/bjp.bp.105.014779.
55. Cacioppo S., Capitano J. P., Cacioppo J. T. Toward a neurology of loneliness // Psychological bulletin. 2014; 140 (6): 1464–1504. doi: 10.1037/a0037618.
56. Clare L., Woods R. T., Moniz Cook E. D., Orrell M., Spector A. Cognitive rehabilitation and cognitive training for early-stage Alzheimer's disease and vascular dementia // Cochrane Database Syst. Rev. 2003; 4: CD003260. doi: 10.1002/14651858.CD003260.
57. Cooper, C., Bebbington, P., Livingston, G. Cognitive impairment and happiness in old people in low and middle income countries: results from the 10/66 study // Journal of affective disorders 2011; 130 (1–2): 198–204. doi: 10.1016/j.jad.2010.09.017.
58. Cousins E., Vries K., Denning K. Ethical care during COVID-19 for care home residents with dementia // Nursing Ethics. 2021; 28 (1): 46–57.
59. Development of the World Health Organization WHOQOL-BREF quality of life assessment. The WHOQOL Group. // Psychological medicine. 1998; 28 (3): 551–558. doi: 10.1017/s003329179800666.
60. Dubois B., Slachevsky A., Litvan I., Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside // Neurology. 2000; 55: 1621–1626.
61. Fett A. K. et al. The relationship between neurocognition and social cognition with functional outcomes in schizophrenia: a meta-analysis // Neurosci. Biobehav. Rev. 2011; 35: 573–588. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.07.001.
62. Folstein M. F., Folstein S. E., McHugh P. R. «Mini-mental state». A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician // Journal of psychiatric research. 1975; 12 (3): 189–198.
63. Global Council on Brain Health. Engage Your Brain: GCBH Recommendations on Cognitively Stimulating Activities. 2017. URL: www.globalcouncilonbrainhealth.org (accessed 21 August 2023). doi: 10.26419/pia.00001.001

64. *Hughes L. S., Clark, J., Colclough, J. A., Dale, E., & McMillan, D.* Acceptance and Commitment Therapy (ACT) for Chronic Pain: A Systematic Review and Meta-Analyses // *The Clinical journal of pain.* 2017; 33 (6): 552–568. doi: 10.1097/AJP.0000000000000425.
65. *Logsdon R. G., Gibbons L. E., McCurry S.M., Teri L.* Assessing quality of life in older adults with cognitive impairment // *Psychosomatic Medicine.* 2002; 64 (3): 510–519.
66. *Nasreddine Z. S., Phillips N. A., Bedirian V., Charbonneau S., Whitehead V.* The Montreal Cognitive Assessment. MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment // *Journal of the American Geriatrics Society.* 2005; 53 (4): 695–699.
67. *Petersen R. C. et al.* Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology.* 2018; 90 (3): 126–135. doi: 10.1212/WNL.0000000000004826.
68. *Phillips L. H., MacLean R.D., Allen R.* Age and the understanding of emotions: neuro-psychological and sociocognitive perspectives // *J. Gerontol. B. Psychol. Sci. Soc. Sci.* 2002; 57 (6): 526–530. doi:10.1093/geronb/57.6.p526.
69. *Shari N.I., Zainal N.Z., Ng C. G.* Effects of brief acceptance and commitment therapy (ACT) on subjective cognitive impairment in breast cancer patients undergoing chemotherapy // *J. Psychosoc. Oncol.* 2021; 39 (6): 695–714. doi: 10.1080/07347332.2020.1856283.
70. *Sitzer D. I., Twamley E. W., Jeste D. V.* Cognitive training in Alzheimer’s disease: a meta-analysis of the literature // *Acta Psychiatr. Scand.* 2006; 114: 75–90. doi: 0.1111/j.1600-0447.2006.00789.x.
71. *Stems E. M., Garssen B., Bonke B., Haes J. C.* The Multidimensional Fatigue Inventory (MFI) psychometric qualities of an instrument to assess fatigue // *J. Psychosom.* 1995; 39 (3): 315–325.
72. *Tan J. H., Abdin E., Shahwan S., et. al.* Happiness and Cognitive Impairment Among Older Adults: Investigating the Mediation Roles of Disability, Depression, Social Contact Frequency, and Loneliness // *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 2019; 16 (24): 4954. doi: 10.3390/ijerph16244954.
73. *Wang Q. Q., Davis P. B., Gurney M. E., Xu R.* COVID-19 and dementia: Analyses of risk, disparity, and outcomes from electronic health records in the US // *Alzheimer’s Dementia.* 2021; 17 (8): 1297–1306.
74. *Ware J. E., Kosinski M., Dewey J. E., Gandek B.* SF-36. Health Survey: Manual and Interpretation Guide. Lincoln: QualityMetric, 2000. 231 p.
75. *Wechsler D. A.* A standardized memory scale for clinical use // *J. Psychol.* 1945, 9 (1): 87–95.

Список сокращений

ВОЗ — всемирная организация здравоохранения

ДЭ — дисциркуляторная энцефалопатия

КЖ — качество жизни

КПТ — когнитивно-поведенческая терапия

КР — когнитивные расстройства

ЛСД — легкая сосудистая деменция

НКВИ — новая коронавирусная инфекция

ПОС — психоорганический синдром

СД — сосудистая деменция

ТОБОЛ — методика определения типа отношения к болезни

УКР — умеренные когнитивные расстройства

ХИМ — хроническая ишемия мозга

MFI-20 (Multidimensional Fatigue Inventory) — Шкала оценки астении

QoL-AD (Quality of Life-Alzheimer's Disease) — Опросник качества жизни при болезни Альцгеймера

MoCA (Montreal Cognitive Assessment) — Монреальская шкала оценки когнитивных функций

SCDD (Cornell Scale for Depression in Dementia) — Корнельская шкала депрессии при деменции

SF-36 (The Short Form-36) — Опросник для оценки качества жизни

QoL-AD-PR (proxy rating) — Косвенная оценка качества жизни лицами, осуществляющими уход, по QoL-AD

QoL-AD-SR (self-rating) — Самооценка качества жизни по QoL-AD

**Посттравматическое стрессовое расстройство
в парадигме доказательной медицины:
патогенез, клиника, диагностика и терапия**

А. В. Васильева, Т. А. Караваева, Н. Г. Незнанов, К. А. Идрисов, Д. В. Ковлен,
Н. Г. Пономаренко, Д. С. Радионов, Д. А. Старунская, Ю. С. Шойгу

ВВЕДЕНИЕ

Проблема посттравматического стрессового расстройства (ПТСР) на современном этапе медицинской науки все больше привлекает внимание как зарубежных, так и отечественных специалистов. Несмотря на накопление значительного числа исследований по этой патологии, нет достаточно четких представлений об этиопатогенетических особенностях, клинико-психологических и иных характеристик, остается недостаточно разработанной тактика комплексной терапии пациентов и т. д.

Настоящие методические рекомендации подготовлены коллективом авторов — ведущих специалистов в области психиатрии, психотерапии, реабилитации, медицинской психологии, организации здравоохранения, а также имеющих практический опыт оказания помощи пациентам с посттравматическим стрессовым расстройством (ПТСР).

Анализ отечественной литературы по ПТСР показывает, что многие источники имеют низкое качество и их авторы не только включают в свои публикации препараты и психотерапевтические методы, не рекомендованные для пациентов с ПТСР и не имеющие базу научных исследований, подтверждающих их доказательность и эффективность, но и прямо противопоказанные, чем вводят в заблуждение специалистов. В настоящих методических рекомендациях все описанные лекарственные средства и психотерапевтические методы имеют подтвержденную эффективность. Они четко и структурированно описаны с указанием показаний, дозировок, длительности и форм проведения.

В методических рекомендациях отражены классические и современные представления о ПТСР, основанные на практическом опыте и доказательных исследованиях. Освещен исторический контекст развития представлений о данной нозологии, подробно описаны клиническая картина заболевания, возможные коморбидные состояния, дифференциальные нозологии. Представлен алгоритм диагностики, включающий экспериментально-психологическую часть. На основе доказательных исследований выработаны принципы фармакотерапии больных с ПТСР, описаны эффективные методы психотерапии. Изложены реабилитационные мероприятия и профилактические меры, снижающие риски формирования заболевания и осложнений. Описаны основные принципы организации медико-психологической помощи пациентам с ПТСР.

История изучения ПТСР

Уже более века посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) является актуальной темой и все больше привлекает специалистов в области психического здоровья. Однако долгое время данное состояние не рассматривалось в качестве психического заболевания. Оценивая состояние участников боевых действий, врачи в начале обратили внимание на соматовегетативную симптоматику, причиной которой в большей степени считали бытовые трудности военной жизни, повышенные физические нагрузки, способствующие увеличению выраженности астенизации. В 1871 г. в Американском журнале медицинских наук Дж. М. Да Коста опубликовал первое описание специфических нарушений, развивающихся у комбатантов периода гражданской войны в США. Он подробно обследовал американских солдат, а анализ полученных результатов представил в статье «Раздраженное сердце: клиническое исследование функционального нарушения сердечной деятельности и его последствий». Отмечался функциональный характер этих расстройств, в качестве факторов их формирования рассматривались условия стресса [1]. В последующем специалисты из разных стран пытались дать клиническую оценку состояниям функционального характера, так называемым «военным синдромам», развивавшимся у участников боевых действий, не связанных с ранениями или инфекциями. В период Первой мировой войны к весне 1916 г. из армии блока Антанты из-за сердечной патологии были комиссованы 33 919 солдат и матросов, 7,4% из них страдали так называемым «синдромом усилия» («effortsyndrome»). К осени в британской армии были признаны негодными к службе по состоянию здоровья свыше 40 000 человек с сердечными нарушениями. Это был преимущественно молодой контингент военнослужащих, и у большей его части выявлен синдром «раздраженного сердца». Клинически схожие состояния описывались под различными названиями, такими как «синдром Да Коста», «солдатское сердце», «раздраженное сердце», «сердце старого сержанта», «боевая усталость», «кардио-васкулярный невроз», «боевое истощение». Некоторые специалисты обозначали такие состояния как «снарядный шок», полагая, что они обусловлены полученными вследствие обстрела последствиями черепно-мозговых травм. Выдающийся отечественный психиатр А. И. Озерецковский один из первых стал говорить о психогенной природе кардиалгий и сердцебиений у участников боевых действий и описал их в своей монографии «Об истерии в войсках» [2].

Консенсус в понимании психических нарушений, развивающихся у участников боевых действий, был достигнут только после американской интервенции во Вьетнам. Соматические симптомы, характерные для данных состояний, были определены как соматовегетативные проявления психического расстройства. В 70-е гг. прошлого века появилось понятие вьетнамского или пост-вьетнамского синдрома [3]. Результатом широких исследований стало первое появление в DSM-III термина ПТСР. Данная категория была выделена отдельно среди тревожных расстройств, как отличная от невроза нозология, чему способствовало

детальное изучение состояний комбатантов. До этого использовались термины и определения, выделение которых не было связано с эмпирическими исследованиями: «временное ситуационное расстройство» и «реакция на тяжелый стресс». Появилось относительно единое понимание клинической картины, а также природы посттравматических нарушений, с признанием значимой роли других чрезвычайных ситуаций в качестве этиологических факторов, что явилось стимулом к проведению масштабных исследований, разработке лечебных подходов и методов терапии. Результаты полевых исследований впоследствии дали возможность уточнить диагностические критерии для постановки диагноза.

Определение ПТСР

Посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР) — психическое расстройство, развивающееся вследствие мощного психотравмирующего воздействия угрожающего или катастрофического характера, сопровождающееся экстремальным стрессом, основными клиническими проявлениями выступают повторные переживания элементов травматического события в ситуации «здесь и сейчас» в форме флешбеков, повторяющихся сновидений и кошмаров, что сопровождается чаще тревогой и паникой, но возможно также гневом, злостью, чувством вины или безнадежности, стремлением избегать внутренних и внешних стимулов, напоминающих или ассоциирующихся со стрессором. Симптомы возникают обычно в течение шести месяцев от стрессового воздействия. В качестве пусковых факторов выступают события, которые способны вызвать дистресс практически у любого человека, природные и техногенные катастрофы, угроза жизни, нападение, пытки, сексуальное насилие, военные действия, террористические акты, пребывание в плену или концентрационном лагере, свидетельство гибели другого человека, жизнеугрожающее заболевание, получение известия о неожиданной или насильственной смерти близкого человека. Заболевание характеризуется высокой коморбидностью с другими психическими расстройствами и может приводить к изменению личности [4, 5].

Этиология и патогенез ПТСР

ПТСР развивается вследствие неспособности индивида справиться с экзогенным психотравмирующим воздействием чрезвычайного характера. В настоящее время активно исследуется вклад генетических факторов, в том числе с целью поиска возможных новых препаратов для лечения ПТСР, на сегодняшний день имеется большая база генетических исследований, которые указывают на полигенный характер фенотипа ПТСР, при этом вопрос о соотношении собственно генетических и средовых факторов остается открытым. Хорошо известно, что предшествующая травматизация повышает риск развития ПТСР, но пока нет однозначного описания патогенетических механизмов подобной сенситизации [6, 7].

Острые стрессовые реакции являются нормальным ответом на чрезвычайное воздействие у ряда людей. Из-за дефицита ресурсов адапбельности естественный ответ на стресс принимает патологический характер, в частности нарушается функционирование гипоталамо-гипофизарно-надпочечниковой оси и симпатoadреналовой системы, что приводит к манифестации симптомов ПТСР, повышенной готовности к тревожным реакциям, физиологическому возбуждению и гиперактивности [6–9].

В когнитивных моделях ПТСР, которые в настоящее время нашли свое подтверждение в исследованиях с использованием современных возможностей нейровизуализации, патогенез ПТСР тесно связан с нарушением процессов переработки информации и интеграции травматического опыта в общую биографическую память пациента. Было выявлено, что травматические воспоминания ассоциированы со сниженной активностью левой нижней фронтальной коры, что дает возможность предположить, что в этих воспоминаниях преобладают эмоциональные и сенсорные элементы без соответствующих лингвистических ассоциаций.

Информация о травме существует в активной рабочей памяти до тех пор, пока не произойдет ее осмысление. Таким образом формируется цикл оживления травматических воспоминаний под воздействием триггеров, связанных с травмой и стремлением избегать неприятного опыта с попытками контролировать ход мыслей и избегать столкновения со всем, что может напоминать о травме, что в свою очередь ухудшает переработку травматического опыта. В норме эпизоды навязчивых наплывов травматических переживаний чередуются с периодами избегания, со временем по мере завершения процесса эти состояния становятся реже и менее интенсивными. В ряде случаев может возникать конфликт между потребностью в осмыслении и существующей системой отношений, в этом случае возникает конфликт с последующим развитием избегающего поведения, эмоционального онемения, как проявления психологической защиты, что формирует почву для последующей манифестации коморбидных депрессивных расстройств. В этих случаях аффект утрачивает свою сигнальную функцию, поскольку любая сильная эмоция воспринимается как опасность возвращения травматического опыта [10].

Эпидемиология ПТСР

Согласно данным международных исследований до 61% людей в разные периоды своей жизни сталкиваются с травматическими событиями, которые потенциально могут быть причиной развития ПТСР, однако расстройство манифестирует только у некоторых из них, процент заболевших сильно варьирует, от 13 до 50%, что зависит от индивидуальной уязвимости и характера травматического воздействия. В качестве мер профилактики манифестации ПТСР на сегодняшний день рекомендуется использовать терапию только для тех лиц, подвергшихся травматизации, кто демонстрирует ассоциированные с травмой или со

стрессом симптомы. Заболеваемость сильно варьирует в зависимости от социального контекста, в благоприятные периоды жизни общества морбидность ПТСР составляет в населении 0,5% среди мужчин и 1,2% среди женщин. В отношении гендерных различий большинство исследователей сходятся во мнении, что ПТСР практически в два раза чаще встречается у женщин, за исключением специфической группы комбатантов. В детском возрасте наоборот мальчики оказываются более уязвимыми к манифестации ПТСР, чем девочки [11, 12].

Клиническая картина ПТСР

В клинической картине ПТСР выделяют следующую специфическую (основную) симптоматику [4, 5, 13–15]:

1. Повторяющиеся переживания травмирующего события (**флешбеки**, представленные в навязчивых реминисценциях, ярких навязчивых воспоминаниях или повторяющихся снах). В большинстве случаев они неприятны и аффективно насыщены [4, 13–15].

2. Избегание действий и ситуаций, напоминающих о травме (фактическое избегание, чувство «онемения» и эмоционального притупления, отрешенности, невосприимчивости к окружающему, эмоциональная отстраненность, **ангедония**, ограничительное поведение) [4, 13–15].

3. Чрезмерное физиологическое возбуждение (бессонница, связанная с наплывом неприятных воспоминаний о травматическом событии, гипервигилантность — сверхнастороженность, повышенная реакция испуга) [4, 13–15].

Согласно МКБ-10, симптомы должны возникать в течение 6 месяцев после травматического события. Между действием стрессора и возникновением клинических проявлений может наблюдаться латентный период [5, 14].

Также у пациентов с ПТСР могут отмечаться следующие нарушения [13–15]:

- Психогенная амнезия, либо частичная, либо полная, в отношении важных аспектов периода воздействия стрессора.

- Формирование депрессивных переживаний, эпизодическая или генерализованная тревожность.

- Постоянное внутреннее напряжение, в котором находится пострадавший (в связи с обострением инстинкта самосохранения), затрудняет модуляцию аффекта: иногда пострадавшие не могут сдерживать вспышки гнева даже по незначительному поводу. Могут отмечаться острые вспышки страха, паники или агрессии, вызванные воспоминаниями о травме.

- Нарушения сна — бессонница (затруднение засыпания), ночные кошмары. Другими явлениями, присущими ПТСР и связанными со сном, являются: сомнамбулизм, сноговорение, гипнагогические и гипнопомпические галлюцинации, уменьшение представленности 4-й стадии сна. Также при ПТСР нередко обнаруживаются расстройства дыхания во сне.

- Субъективно воспринимаемые нарушения памяти: затруднения запоминания; снижение ретенции в памяти той или иной информации; трудности воспро-

изведения. Ввиду фиксации пациента с ПТСР на травматических переживаниях расстройства памяти не связаны с истинными нарушениями различных функций памяти, а обусловлены, в первую очередь, затруднением концентрации внимания на фактах, не имеющих прямого отношения к травматическому событию и угрозе повторного его возникновения.

- Повышенный рефлекс четверохолмия на внезапные раздражители внешней среды (световые, зрительные, слуховые, тактильные): вздрагивание, вскакивание, вскрикивание или, наоборот, «застывание». Иногда сопровождается вегетативными проявлениями (повышением артериального давления, появлением тахикардии и пр.). Обусловлен связями тектума (верхних холмиков четверохолмия у человека) с шейными и грудными сегментами спинного мозга.

Постоянное избегание стимулов, связанных с травмой, и numbing — блокировка эмоциональных реакций, оцепенение (не наблюдалось до травмы) может выражаться в следующих проявлениях:

1. Усилия по избеганию мыслей, чувств или разговоров, связанных с травмой.
2. Усилия по избеганию действий, мест или людей, которые пробуждают воспоминания о травме.
3. Неспособность вспомнить о важных аспектах травмы (психогенная амнезия).
4. Заметно сниженный интерес или участие в ранее значимых видах деятельности.
5. Чувство отстраненности или отделенности от остальных людей.
6. Сниженная выраженность аффекта (неспособность, например, к чувству любви).
7. Чувство отсутствия перспективы в будущем (например, отсутствие ожиданий по поводу карьеры, женитьбы, детей или пожелания долгой жизни).

В целом ПТСР вызывает клинически значимое тяжелое эмоциональное состояние или нарушения в социальной, профессиональной или других важных сферах жизнедеятельности.

На клиническую динамику и отдаленные прогнозы ПТСР могут также оказывать влияние экзогенно-органические изменения головного мозга, преимущественно травматического генеза, что является наиболее актуальным у комбатантов, как группы риска формирования ПТСР. Динамические и катамнестические исследования ветеранов показывают нарастание выраженности органических расстройств в структуре ПТСР. Клинические состояния, квалифицированные в остром периоде расстройства как «острые стрессовые реакции», «нарушения адаптации» и «посттравматические стрессовые расстройства», спустя годы проявляли преимущественно симптомы, характерные для органических расстройств с преобладанием психопатоподобной симптоматики и интеллектуально-мнестического снижения [15].

Наиболее часто встречается коморбидность ПТСР со следующими психическими расстройствами: депрессивный эпизод, рекуррентное депрессивное рас-

стройство; паническое расстройство; генерализованное тревожное расстройство; наркотическая зависимость, зависимость от психоактивных веществ (ПАВ); социальная фобия; специфическая фобия; диссоциативные расстройства; биполярное аффективное расстройство; резидуально-органические заболевания головного мозга; экзогенно-органические заболевания головного мозга; шизофрения.

Диагностика ПТСР

У пациентов с признаками ПТСР рекомендуется проводить дифференциальную диагностику со следующими расстройствами с целью точной верификации состояния [4, 13–18]: расстройства, связанные со стрессом; паническое расстройство; генерализованное тревожное расстройство; социальная фобия; специфическая фобия; диссоциативные расстройства; резидуально-органические заболевания головного мозга; органические заболевания головного мозга; специфические расстройства личности; шизофрения; острое полиморфное психотическое расстройство; гипоталамическое расстройство; патология щитовидной железы; феохромоцитома; употребление ПАВ (напр., амфетаминов, кокаина и др.); отмена производных бензодиазепина; побочные эффекты фармакотерапии (к примеру, кортикостероидов для системного применения, половых гормонов, психостимуляторов и ноотропных препаратов, препаратов для лечения заболеваний сердца).

Основной метод диагностики ПТСР — клинический. Специалист опрашивает пациента о жалобах, собирает анамнез, оценивает психический статус. Чаще всего пациенты предъявляют следующие жалобы: наплывы воспоминаний о травмирующей ситуации; повторяющиеся переживания психотравмирующего события в виде ярких, навязчивых воспоминаний, сопровождающихся страхом или ужасом, ночными кошмарами с содержанием пережитого травматического опыта; повышенная настороженность; стремление избегать каких-либо напоминаний о психотравмирующем событии, мыслей и воспоминаний о событии или избегать деятельности или ситуаций, людей, напоминающих событие; тревога, страх, беспокойство по мелочам; ожидание, что случится что-то ужасное, состояние субъективного ощущения сохраняющейся угрозы, невозможность почувствовать себя в безопасности; частичная или полная психогенная амнезия стрессового события; раздражительность, вспышки гнева; чувство нереальности происходящего; вегетативные компоненты тревоги (приливы жара-холода, потливость, ощущение внутренней дрожи, озноба, сердцебиение, мышечное напряжение и пр.); чувство отстраненности, эмоционального притупления; снижение работоспособности, утрата прежних интересов.

Вначале для постановки диагноза ПТСР необходимо установить факт наличия в анамнезе пережитой ситуации угрожающего, катастрофического характера и оценить наличие связи между психопатологическими симптомами и психотравмирующей ситуацией [4, 5, 13, 14]. Важно обратить внимание на давность пси-

хотравмирующих обстоятельств (симптомы чаще развиваются в течение шести месяцев после стрессогенной ситуации). При отсроченной манифестации ПТСР целесообразно выявить, что послужило триггером для формирования симптомов.

При опросе пациентов с ПТСР рекомендуется использовать Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), модуль I «ПТСР», оно может облегчить проведение дифференциальной диагностики.

При сборе анамнеза и проведении клинического интервью у пациентов, переживших психотравмирующую ситуацию, важно оценивать эмоциональную и сенсорную насыщенность травматических воспоминаний, выявить наличие интрузий и флешбеков (стойкие воспоминания или «оживление» стрессора в навязчивых реминисценциях, ярких воспоминаниях или повторяющихся снах) в психическом статусе.

Для оценки рисков ухудшения состояния, вероятности высокой степени травматизации специалисту нужно обращать внимание и учитывать не только событие, ставшее пусковым фактором ПТСР, но и отягощенность травматическими событиями в целом, а также оценить специфику переработки травматического опыта.

Одной из целей диагностики является и выявление возможных коморбидных психических заболеваний. Учитывая высокий риск злоупотребления алкоголем у лиц, переживших тяжелое психотравмирующее событие, важно точно собирать алкогольный анамнез, уточнять опыт применения ПАВ, активно выявлять возможные предикторы злоупотребления алкоголем или ПАВ. Обязательно оценивается суицидальная готовность с целью дифференциальной диагностики состояния, определения вида и объема психиатрической помощи.

Подробное физикальное и неврологическое обследование пациентов с симптомами ПТСР осуществляется для исключения соматической патологии и подтверждения психиатрического диагноза, а также для выявления коморбидной патологии [4, 13, 14].

На текущий момент не существует каких-либо лабораторных или инструментальных методов диагностики ПТСР. Основная их цель — исключение соматических заболеваний, при которых могут наблюдаться симптомы, схожие с ПТСР.

Одной из важных составляющих компетенций медицинского психолога в оказании медицинской помощи пациентам с ПТСР является психологическая диагностика. Могут применяться различные шкалы, прошедшие адаптацию и валидизацию, в зависимости от целей исследования. Предлагаемые ниже методики применяются факультативно, и перечень возможных методик для проведения экспериментально-психологического обследования ими не ограничен [5, 19–22]:

1. Опросник на скрининг ПТСР (Trauma Screening Questionnaire, Brewin C. et al., 2002) [19].
2. Шкала для клинической диагностики ПТСР (clinical-administered PTSD scale) [20].

3. Структурированное клиническое диагностическое интервью (СКИД), модуль I «ПТСР» [21].
4. Шкала оценки влияния травматического события (ШОВТС) (Impact of Event Scale-R — IES-R) [21, 22].
5. Миссисипская шкала для оценки посттравматических реакций (гражданский и военный варианты) [21].
6. Шкала оценки интенсивности боевого опыта (Combat Exposure Scale — CES) [5].
7. Шкала оценки выраженности психофизиологической реакции на стресс [68].
8. Опросник перитравматической диссоциации [21].
9. Шкала диссоциации (Dissociative Experience Scale — DES) [22].
10. Шкала безнадежности Бека (Beck Hopelessness Scale, BHS) [22].
11. Опросник для оценки терапевтической динамики ПТСР (Treatment Outcome PTSD Scale — TOP-8) [22].

Приведенные методики являются психометрическими и/или симптоматическими опросниками, которые позволяют оценить объективно характер и выраженность клинической симптоматики, ее динамику, эффект от проводимого лечения.

Лечение ПТСР

В качестве основной терапевтической стратегии пациентам с ПТСР рекомендована комбинация психофармакотерапии и психотерапии [23]. Данные современных научных исследований подтверждают эффективность как психофармакотерапии, так и психотерапии (когнитивно-поведенческой, нарративной экспозиционной и др.) в лечении ПТСР [23]. Имеются отдельные исследования, показывающие высокую эффективность сочетанного применения психофармакотерапии и психотерапии, однако в ряде опубликованных мета-анализов выводы носят противоречивый характер, активно подчеркивается острая необходимость проведения дальнейших исследований в этой области [24]. При ведении пациентов с ПТСР приоритет остается за комбинированной терапией, однако в зависимости от условий могут отдельно использоваться психофармакотерапия и психотерапия. Психотропные препараты широко используются в лечении ПТСР, поскольку психотерапия, сфокусированная на травме, может быть недоступной (особенно в начале заболевания) или плохо переноситься. Выбор стратегии терапии и соотношение психофармакотерапии и психотерапии зависят от ориентации пациента на тот или иной метод лечения, проявлений клинической симптоматики, этапа лечения, особенностей личности, актуальных ресурсов и организационных возможностей и должен гибко оцениваться с учетом персонализированного подхода в каждом конкретном случае. Имеются показания и противопоказания как для психофармакологического, так и для психотерапевтического лечения. Они преимущественно связаны с состоянием пациента, побочными эффектами и организационными условиями.

Психофармакотерапия

Терапия первой линии. Пациентам с ПТСР в качестве препаратов первой линии преимущественно рекомендуется назначение препаратов из группы селективных ингибиторов обратного захвата серотонина (СИОЗС) (пароксетин 20–60 мг/сут., сертралин 50–200 мг/сут., флуоксетин 20–40 мг/сут.) или венлафаксина 75–225 мг/сут. Длительность терапии составляет 6–12 месяцев, чаще около года после стабилизации состояния [23]. Если на 4–6-й неделе эффективность оценивается как достаточная, продолжают прием препарата в течение полного курса (6–12 месяцев после стабилизации состояния). При недостаточной эффективности целесообразно повысить дозы принимаемого препарата до максимально-терапевтических или заменить на другой СИОЗС первой линии.

Монотерапия антидепрессантами начинается с минимальных дозировок и постепенно титруется до терапевтических. Анксиолитический эффект развивается индивидуально в течение 2–8 недель. Поэтому и с учетом возможного ухудшения состояния в начале приема СИОЗС на первом этапе лечения целесообразно применять комбинацию с производными бензодиазепина, особенно при выраженной тревоге и вегетативных нарушениях. Внимательно надо относиться к противопоказаниям для приема производных бензодиазепина, в т. ч. избегать назначения этой группы препаратов пациентам с высоким риском формирования зависимости.

Рекомендуется предупредить пациента с ПТСР о возможном развитии побочных эффектов в начале приема антидепрессантов для обеспечения комплаенса. В первые недели приема целесообразно наблюдать за больным, оценивая суицидальные риски, возможное усиление тревожной симптоматики [23].

Пациентам с ПТСР с выраженной тревогой, раздражительностью и вегетативными нарушениями на первом этапе терапии рекомендуется краткосрочное применение препаратов из группы производных бензодиазепина (диазепам 5–20 мг/сут., лоразепам 2–8 мг/сут., клоназепам 1–4 мг/сут., алпразолам 1,5–8 мг/сут., бромдигидрохлорфенилбензодиазепин 0,5–2 мг/сут.) [25].

Перед назначением этой группы препаратов должен быть хорошо собран наркологический анамнез. Нецелесообразно их назначать пациентам с зависимостью или риском формирования зависимости от ПАВ.

Если в клинической картине имеются расстройства, сопровождающиеся эмоциональным напряжением, тревогой, вегетативными расстройствами, апатией, усталостью и подавленным настроением, может быть рекомендовано применение тофизопама (50–300 мг/сут.) [26, 27]. В открытом исследовании на небольшой выборке была показана эффективность тофизопама в терапии ПТСР. Взрослым назначают по 50–100 мг (1–2 таблетки) 1–3 раза в сутки. В случае приступообразного ухудшения состояния можно разово принять 1–2 таблетки. Максимальная суточная доза — 300 мг, длительность терапии составляет 4–12 недель.

Также при наличии расстройств, сопровождающихся тревогой, эмоциональным напряжением, вегетативными расстройствами, соматоформными нарушениями, невыраженным психомоторным возбуждением, беспокойством, наруше-

ниями сна, рекомендовано применение алимемазина (15–80 мг/сут.) [28]. Курсовое лечение необходимо начинать с приема 2,5–5 мг в вечернее время с постепенным увеличением суточной дозы до требуемого эффекта. Суточная доза может быть распределена на 3–4 приема. Длительность курсового лечения может составлять от 2 до 6 и более месяцев и определяется врачом. При необходимости для достижения седативного или снотворного эффекта может применяться эпизодически (за 20–30 мин до сна). Побочные эффекты крайне редки и выражены незначительно.

В качестве альтернативы производных бензодиазепина транквилизаторам можно назначать этифоксин (50–150 мг/сут.) для устранения тревоги, страха, внутреннего напряжения, раздражительности [29]. Этифоксин применяется в дозе 50–150 мг/сут. Продолжительность лечения от нескольких дней до 4–6 недель в зависимости от состояния пациента.

Рекомендуется также применение небензодиазепиновых анксиолитиков — гидроксизина (25–100 мг/сут.), бупирона (20–30 мг/сут.) при наличии коморбидных тревожных расстройств для снижения уровня тревоги [30]. Рекомендуемая дозировка гидроксизина 25–100 мг/сут. Длительность определяется индивидуально, курс обычно составляет 4–8 недель.

Терапевтический эффект бупирона начинает проявляться между 7-м и 14-м днями терапии, а максимальный эффект достигается примерно через 4 недели после начала лечения. Поэтому данный препарат не назначается эпизодически. Рекомендованная начальная доза составляет 15 мг, эту дозу можно повышать на 5 мг в сутки каждые 2–3 дня. Обычная суточная доза 20–30 мг в сутки. Максимальная однократная доза составляет 30 мг, максимальная суточная не должна превышать 60 мг.

Для лечения ночных кошмаров рекомендовано использовать $\alpha 1$ -адреноблокатор празозин в дозировке 1–10 мг/сут. [31]. Однако в исследованиях, посвященных празозину, данных в отношении улучшения основных симптомов ПТСР недостаточно.

Терапия второй линии. При недостаточной эффективности препаратов первой линии переходят на вторую линию терапии. В качестве препаратов второй линии рекомендовано применение неселективных ингибиторов обратного захвата моноаминов — амитриптилин 75–150 мг/сут. и имипрамин 75–250 мг/сут. — и мirtазапина (30–60 мг/сут.) с целью купирования симптоматики [32, 33]. Следует учитывать имеющийся у амитриптилина и имипрамина риск передозировки и большую выраженность побочных эффектов, а также более низкую приверженность терапии у этих препаратов. Не рекомендуется назначение этих препаратов пациентам с высоким суицидальным риском без постоянного наблюдения. В ряде исследований была показана эффективность применения антидепрессанта мirtазапина. Длительность терапии также составляет 6–12 месяцев.

Терапия третьей линии. Пациентам с ПТСР при неэффективности терапии антидепрессантами или их сочетания с бензодиазепинами рекомендуется назначение препаратов третьей линии для купирования симптоматики [23]. В качестве

альтернативы, при отсутствии ответа на предыдущие курсы терапии, может быть назначен антиконвульсант ламотриджин в дозировке 25–500 мг/сут. [34]. Титровать дозу ламотриджина следует еженедельно, особенно если в клинической картине ПТСР имеются выраженные колебания настроения, трудности аффективной регуляции или имеется коморбидное расстройство зрелой личности. Следует иметь в виду частые кожные высыпания вплоть до токсического эпидермального некролиза в качестве частых побочных эффектов. Ламотриджин может назначаться как дополнение к основному курсу терапии.

Также при отсутствии эффекта от предыдущих курсов терапии или при наличии таких симптомов как вторгающиеся мысли о травматическом событии, флешбеки, эксплозивность, агрессивное поведение, нарушения сна, а также при наличии диссоциативных симптомов, дезорганизованного поведения, коморбидных психотических расстройств целесообразно назначение антипсихотических препаратов [35, 36]. Назначение антипсихотиков в низких дозировках может быть использовано в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения. Они являются препаратами выбора при наличии психотической симптоматики, слуховых, зрительных и тактильных галлюцинаций, бредовых расстройств, агрессивных идей, чувств и поведения. Также эти препараты могут быть полезны в качестве корректоров поведения, когда вместо тревоги на первый план выступает гнев, эксплозивность и агрессивное поведение. Исследования эффективности применения антипсихотиков в лечении ПТСР сильно отличаются по дизайну, от описания клинических случаев до открытых исследований и РКИ. Препараты могут применяться в комбинированной терапии с другими средствами.

При наличии показаний для назначения антипсихотических препаратов рекомендовано назначать рисперидон (0,5–8 мг/сут.) или кветиапин (50–300 мг/сут.) с целью коррекции симптоматики [35, 36]. Они могут также назначаться в качестве дополнительной терапии к стандартной схеме лечения.

Пациентам с резистентным к терапии ПТСР рекомендовано назначение оланзапина в дозировке 5–20 мг/сут. вместе с антидепрессантами СИОЗС или в качестве монотерапии с целью преодоления резистентности [35, 36].

При проявлениях в клинической картине эксплозивности и поведенческих расстройств возможно назначение перициазина (30–100 мг/сут.), тиаприда (200–300 мг/сут.), хлорпротиксена (25–150 мг/сут.), алимемазина (15–80 мг/сут.) с целью коррекции поведения. Гамма-аминомасляная кислота (3–3,75 г/сут.) может назначаться при наличии поведенческих нарушений, а также при ПТСР, осложненном постконтузионным синдромом и другими ЧМТ. Отсутствуют доказательные исследования в отношении перициазина, тиаприда, алимемазина и хлорпротиксена. Однако в российской медицинской практике эти препараты традиционно применяются для лечения эксплозивности и поведенческих расстройств. Препараты могут назначаться в качестве дополнения к стандартной схеме лечения.

Пациентам с ПТСР терапию проводят длительностью около года после наступления терапевтического эффекта от применяемой терапии, чтобы обеспечить стабильность эффекта и профилактику рецидивов [23].

Согласно основным принципам оценки эффективности и переносимости терапии при применении психофармакологических препаратов в лечении пациентов с ПТСР ее необходимо оценивать на 7–14–28-й дни психофармакотерапии и далее 1 раз в 4 недели до окончания курса лечения с целью своевременной коррекции проводимого лечения [23].

Значительный вклад в общую эффективность терапии в практике вносит также квалификация врача, который благодаря своему опыту может предвидеть, какой из препаратов «больше подойдет» данному пациенту или какой пациент лучше отреагирует на данное лечение. Это отражает очевидные преимущества индивидуального выбора препарата для достижения наилучших результатов лечебного процесса, хотя доказательных данных о тех ориентирах, которые могут быть использованы для дифференцированного подхода к терапии, и которые, по всей вероятности, лежат в основе интуиции опытного врача, крайне мало. Поскольку в РКИ, проводившихся для оценки эффективности препаратов в лечении ПТСР, не учитывались особенности клинических проявлений (преобладание определенных симптомокомплексов, терапии поведенческих нарушений, в случае доминирующего аффекта гнева, или доминирования избегания, социальной изоляции в клинической картине), то имеются определенные сложности в применении их результатов при реализации персонализированного подхода в медицине.

На протяжении всего периода применения фармакотерапии при применении психотропных препаратов нужно оценивать следующие возможные побочные эффекты психофармакотерапии: седация, сонливость, заторможенность, задержка мочеиспускания, запоры или поносы, тошнота, головные боли, головокружение, нарушение координации, нарушение концентрации внимания, нарушение памяти, формирование зависимости и толерантности к препаратам и др. в рамках персонализированного подхода, чтобы снизить вероятность развития побочных эффектов и осложнений от проводимой терапии [23]. В то же время адекватные дозировки и назначения лекарств строго по показаниям значительно снижают риск проявления побочных эффектов.

Психотерапия

Исследование эффективности применения психотерапии в лечении ПТСР началось практически сразу после его выделения в самостоятельную нозологию, поэтому среди более 300 проведенных РКИ в более половине протоколов изучался тот или иной метод психотерапии. На сегодняшний день существует большая доказательная база эффективности применения психотерапии при данной патологии [4, 13, 14, 16]. В одном из последних зонтичных мета-анализов, оценивающих эффективность лечения психических расстройств, в отношении ПТСР (в отличие от других психических нарушений) был показан средний размер эффекта в отношении когнитивно-поведенческой психотерапии (КПТ) ПТСР по сравнению со стандартной терапией, а также средний размер эффекта при фармакотерапии ПТСР с использованием венлафаксина и СИОЗС. В отношении длительно-

сти сохранения эффекта психотерапия оказалась более эффективной, чем фармакотерапия [4, 13, 14, 16].

В качестве методов с наибольшей доказательной базой оценки эффективности при ПТСР признается **когнитивно-поведенческая психотерапия, сфокусированная на травме (ТФ-КПТ)**, в т.ч. ее отдельные варианты, такие как когнитивная психотерапия, когнитивно-процессуальная психотерапия, когнитивная психотерапия, КПТ с пролонгированной экспозицией, нарративная экспозиционная психотерапия, а также десенсибилизация и переработка психической травмы движениями глаз (ДПДГ) [4, 13, 14, 16, 37].

ТФ-КПТ состоит из следующих основных этапов: стабилизации, переработки (когнитивный процессинг и нарратив), интеграции и консолидации, с общим количеством сессий 15–18, равномерно разделенных между тремя блоками. Среди мишеней ТФ-КПТ выделяют аффективные/эмоциональные, когнитивные, поведенческие, биологические [13, 14, 16].

Высокую эффективность имеет **когнитивная психотерапия** длительностью 15–20 сессий, которые проводятся еженедельно индивидуально и/или в группе для модификация пессимистических и катастрофических оценок и воспоминаний, связанных с психотравмой, с целью преодоления поведенческих и когнитивных паттернов, поддерживающих избегание и препятствующих нормальному повседневному функционированию [4, 13, 14, 16].

Основная задача терапии — модификация пессимистических и катастрофических оценок и воспоминаний, связанных с психотравмой, с целью преодоления поведенческих и когнитивных паттернов, поддерживающих избегание и препятствующих нормальному повседневному функционированию. Пациент под руководством психотерапевта обучается идентификации внутренних и внешних стимулов, а также специфических триггеров, поддерживающих симптомы ПТСР. С целью уменьшения выраженности интрузий проводится тщательная оценка воспоминаний и интегрирование травматического опыта. Для работы с дисфункциональными мыслями, связанными с оценкой травмы и глубинными убеждениями, поддерживающими ощущение постоянной угрозы, рекомендован сократовский диалог. Дополнительной мишенью являются дисфункциональные когнитивные и поведенческие паттерны, которые блокируют адаптивные копинг-стратегии и восстановление последовательных воспоминаний о травматическом событии, к примеру руминации, поиск безопасности, подавление мыслей.

В терапии ПТСР доказало свою эффективность использование **когнитивно-процессуальной психотерапии**. Метод показал свою эффективность в редукции симптомов ПТСР в работе с разными видами травматических воздействий, включая природные катастрофы, жестокое обращение с детьми, участие в боевых действиях, изнасилование. Стандартный протокол включает 12 сессий.

Основная цель — это преодоление избегания, связанного с травматическим опытом, его новая концептуализация и обучение навыкам проблемно-решающего поведения. Для этого используются психообразование, ведение дневника автоматических мыслей, выявление дезадаптивных мыслей, поддерживающих сим-

птомы ПТСР, сократовский диалог, направленный на изменение отношения к травматическому опыту, к примеру преодоление самообвинения. На заключительном этапе совершенствуются навыки оценки и корректировки убеждений, связанных с травматическим событием, а также закрепляются адаптивные когнитивные стратегии в отношении вопросов безопасности, доверия, власти, контроля, уважения и близости — тех сфер, которые могли быть затронуты травматическим опытом; основной задачей становится улучшение повседневного функционирования и качества жизни пациента.

Хорошо зарекомендовало себя применение **индивидуальной когнитивно-поведенческой психотерапии с пролонгированной экспозицией** — 15–20 сеансов с целью повышения переносимости неприятных стимулов, связанных с травматическим опытом, обучения пациентов постепенно прикасаться к чувствам, воспоминаниям и ситуациям, связанных с травмой. Основной задачей является обучение тому, что триггеры и воспоминания являются безопасными и переносимыми и их не стоит избегать. Длительность терапии составляет около 3 месяцев с еженедельными сессиями от 60 до 120 минут, всего проводится от 8 до 15 сессий, в ряде случаев рекомендовано от 15 до 20. В начале терапии врач-психотерапевт описывает план лечения и валидирует травматический опыт пациента, затем проводится обучение навыкам совладания с тревогой и дыхательным упражнениям. После этого проводится собственно экспозиция, для ее успешного проведения должен быть сформирован терапевтический альянс и атмосфера безопасности, где в условиях эмоциональной поддержки возможно столкновение с очень пугающими стимулами. Экспозиция может проводиться в воображении, или в качестве домашнего задания *in vivo*, в настоящее время активно используются программы виртуальной реальности (VR) для проведения экспозиции. При проведении VR экспозиции длительность сессии составляет 45–60 минут, каждая сцена повторяется до тех пор, пока уровень дистресса не снизится вдвое по сравнению с первым предъявлением. Следующая сцена используется после того, как пациент подтвердит свою готовность, задача терапии сделать дискомфорт переносимым. Темп психотерапии определяется состоянием и индивидуальными особенностями пациента.

Для проработки травматических переживаний применяют также **индивидуальную нарративную экспозиционную терапию** продолжительностью от 4 до 10 сессий. Метод активно используется для помощи беженцам, основной задачей является составление последовательного жизненного нарратива, в контекст которого вписывается травматический опыт. Важным в поведении психотерапевта являются сочувствующее понимание, активное слушание, безусловное позитивное принятие и поддержание терапевтического альянса. Под руководством психотерапевта пациент в хронологическом порядке создает свой жизненный нарратив, концентрируясь в основном на травматическом опыте, но также включая позитивные события. Считается, что это объединяет контекст когнитивных, аффективных и сенсорных воспоминаний о травме. Создавая нарратив, пациент из фрагментарных воспоминаний формирует последовательную согласованную

биографическую историю. Важной задачей психотерапии является объединить в нарративе прошлое с эпизодами травматизации, настоящее с травматическими воспоминаниями о прошлых событиях и будущее, где травматический опыт определяется как один из жизненных эпизодов.

Пациентам с ПТСР может быть показано использование **методики биообратной связи** — 10 сеансов с целью снижения тревоги и напряжения, обучения навыкам саморегуляции и для снижения уровня напряжения [14].

В случаях длительной или множественной травматизации для формирования альтернативной оценки травматического опыта применяют индивидуальную **диалектическую бихевиоральную терапию** (ДБТ) [38]. Само название определяет основную цель терапии — формирование альтернативной оценки травматического опыта, который часто пациентами однозначно воспринимается как невыносимый и безысходный, поведенческий модуль направлен на выработку оптимальных паттернов поведения в процессе сопоставления различных, иногда противоречивых вариантов. Задача психотерапевта в каждом индивидуальном случае найти оптимальный баланс между принятием и изменением, для чего используются соответствующие техники, для решения отдельных задач могут дополнительно использоваться отдельные приемы ТФ-КПТ, психотерапии, сфокусированной на сострадании, психотерапии принятия и ответственности. В процессе диалектической бихевиоральной терапии ПТСР используются майндфулнесс (mindfulness), обучение переносимости дистресса и навыкам эмоциональной регуляции, повышение межличностной эффективности, экспозиция и предотвращение ответа, противоположное поведение, валидация, самопринятие.

Десенсибилизация и переработка движениями глаз (ДПДГ) — метод конфронтации с травматическим опытом с применением направленной билатеральной стимуляции (посредством ритмичных движений глазами) с одновременным образным представлением травматического события. Для стимуляции двойного фокуса внимания помимо глазных движений возможно использование звуковой стимуляции или постукивание по различным частям тела; метод обеспечивает одновременную десенсибилизацию и когнитивное переструктурирование, а также интеграцию травматических воспоминаний и уменьшение выраженности симптомов ПТСР. Это метод индивидуальной психотерапии длительностью 6–12 сессий, которые могут проводиться последовательно каждый день. Автор метода Ф. Шапиро основывается на том, что эмоциональная травма может нарушить работу системы переработки информации, поэтому она будет сохраняться в форме, обусловленной травматическим переживанием, и способствует формированию интрузионных симптомов посттравматического синдрома. Движения глаз (или другие раздражители), используемые при ДПДГ, активируют информационно-перерабатывающую систему и восстанавливают ее равновесие. Психотерапия состоит из 8 последовательных фаз: сбор анамнеза; подготовка; оценка; десенсибилизация; инсталляция; сканирование тела; завершение; повторная оценка.

Развитие высокотехнологичной помощи позволяет использовать компьютерные технологии для моделирования ситуаций, воспроизведение которых в реальной мирной жизни маловозможно. Виртуальная реальность (VR) позволяет в трехмерном измерении воспроизводить широкий спектр необходимых для экспозиции ситуаций, наиболее разработанными на сегодняшний день являются программы, созданные для имитаций условий боевого стресса, которые используются как для лечения ПТСР у комбатантов, так и для его профилактики перед отправкой новобранцев в зону активных боевых действий.

Особенности реабилитационных мероприятий при ПТСР

Целью реабилитационных мероприятий при ПТСР является укорочение временной утраты трудоспособности пациентов, более ранняя социализация в обществе, улучшение качества жизни [39, 40]. Важное место занимает медико-психологическая реабилитация, направленная на коррекцию остаточной психопатологической симптоматики, сокращение сроков социально-трудового восстановления, дестигматизацию. Реабилитационные мероприятия нацелены на формирование или восстановление недостаточных или утраченных во время болезни когнитивных, мотивационных, эмоциональных, адаптационных ресурсов личности. Более эффективно их осуществлять полипрофессиональной бригадой, куда входят врач-психиатр, психотерапевт, клинический психолог, специалист по социальной работе.

Отмечено положительное влияние физических упражнений и физической активности на тяжесть симптомов ПТСР, они способствуют уменьшению симптомов депрессии и тревоги, улучшению качества сна, снижению злоупотребления психоактивными веществами, повышению качества жизни. Пациентам с ПТСР рекомендуется начинать раннее выполнение комплекса лечебной физической культуры (ЛФК), физические упражнения и дозированные физические нагрузки способствуют повышению функциональной пластичности головного мозга [39, 40].

В качестве реабилитационных мероприятий при ПТСР используют различные методы:

1. Ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция (рТМС) показана для купирования корковых очагов возбуждения [39, 40]. Применяют повторяющуюся рТМС с частотой 20 Гц правой или левой дорсолатеральной префронтальной коры, 1600 импульсов за процедуру (40 серий по 2 секунды с интервалом между сериями 28 секунд). Курс — 10 процедур. Наблюдается уменьшение симптомов ПТСР, значительное улучшение настроения после рТМС левой дорсолатеральной префронтальной коры и значительное снижение тревожности после рТМС правой дорсолатеральной префронтальной коры.

2. Технологии БОС-терапии применяют для обучения саморегуляции головного мозга, без использования внешней стимуляции [39, 40]. Используется неинвазивная форма нейробиоуправления (биологическая обратная связь — БОС-терапия),

независимо от типа нейровизуализации (с помощью методов электроэнцефалографии (ЭЭГ) и функциональной магнитно-резонансной томографии (фМРТ) в реальном времени). Нейробиоуправление включает в себя интерфейс мозг-компьютер, который обеспечивает обратную связь в режиме реального времени об активности головного мозга, которую пациенты учатся регулировать, используя парадигму «замкнутого цикла». Нейронный сигнал возвращается к человеку в виде слухового или визуального сигнала. Терапию проводят ежедневно, длительность процедуры 15–20 мин, на курс — 10–12 процедур.

3. Транскраниальная терапия постоянным электрическим током для коррекции когнитивных и эмоциональных нарушений [39, 40]. Транскраниальное воздействие (гальванизация, микрополяризация) постоянным непрерывным электрическим током изменяет возбудимость коры через подпороговую модуляцию потенциалов мембран покоящихся нейронов с использованием слабого (1–2 мА) постоянного электрического тока. Стимуляцию рекомендуют проводить ежедневно, в течение 20–30 минут, на курс 10–15 процедур.

4. Аудиовизуальная полисенсорная релаксация (неселективная фототерапия) рекомендована для активации экстраокулярной фотонейроэндокринной системы и восстановления подкорковой активности головного мозга [39, 40]. Проводят облучение лица оптическим излучением в непрерывном режиме, продолжительность — 10 мин, ежедневно; курс — 7–10 процедур.

5. Красная селективная хромотерапия направлена на изменение адаптивно-поведенческого статуса организма и снижение уровня депрессии [39, 40]. Используют окулярный метод воздействия красным (длина волны 0,628 мкм) излучением на орган зрения в непрерывном режиме по стабильной методике. Продолжительность процедуры — 30 мин, 2 раза в неделю, курс — 15 процедур.

6. Неселективная хромотерапия применяется для стабилизации эмоционального состояния и повышения общего тонуса [39, 40]. На курс рекомендовано 4 недели ежедневного применения яркого белого света (освещенность — 10 000 люкс) в течение 30 минут в день.

7. Гидротерапия показана для коррекции астено-невротического и иммуносупрессивного синдромов [39, 40].

8. Акупунктура предназначена для купирования устойчивого возбуждения [39, 40]. Применяют методы классической акупунктуры в комбинации с аурикулярной и поверхностной рефлексотерапией. Воздействие выполняют по тормозному методу, начинают с использования только общих точек, с постепенным включением местных точек. При отсутствии эффекта применяют тормозной метод на больной стороне и возбуждающий — на здоровой. Продолжительность курса — 8–12 процедур.

В системе реабилитационных мероприятий пациентов с ПТСР достойное место занимает санаторно-курортное лечение. Оно включает методы курортной (аэро-, гелио-, таласса-) терапии [39, 40].

Профилактика ПТСР

Выделяют **первичные и вторичные меры профилактики** в отношении ПТСР [41]. **Первичные профилактические меры** осуществляются в период, предшествующий возможному воздействию травмирующего фактора, то есть до того, как человек пережил травмирующее событие. Вторичные профилактические меры предполагают осуществление в период, следующий непосредственно за воздействием травмирующего фактора, то есть реализовываются в максимально приближенные сроки с момента травматического переживания и в течение первых трех месяцев после пережитого травматического события (ранние интервенции).

Меры первичной профилактики включают реализацию мероприятий, предшествующих появлению в жизни человека возможного травмирующего опыта. Специфической профилактики, позволяющей предотвратить развитие ПТСР, не существует. Профилактика ПТСР заключается во внедрении принципов здорового образа жизни, мероприятий, направленных на поддержание психического здоровья среди населения, ограничение употребления алкоголя и психоактивных веществ.

Меры вторичной профилактики могут быть реализованы после воздействия травмирующего фактора (наступления травмирующего события), отвечающего критериям, потенциально влекущим формирование ПТСР (внезапность, субъективно переживаемая угроза жизни, утрата). В отечественной практике вторичную профилактику условно можно обозначить двумя направлениями, частично взаимосвязанными друг с другом содержанием и являющимися при этом универсальными рекомендациями для переживших травматическое событие: экстренная психологическая помощь и психологическое просвещение. Экстренная психологическая помощь (ЭПП) включает в себя также информационно-психологическую поддержку, индивидуальную психологическую помощь.

Экстренная психологическая помощь — целостная система мероприятий, направленных на оптимизацию актуального психического состояния, включающая в себя как отдельные специальные методы психологического воздействия, так и организацию особой среды, которая помогает в снижении интенсивности воздействия травматического события на человека. ЭПП может быть оказана человеку во времени максимально приближенно от момента воздействия травмирующего события.

Задачи такого вида психологической помощи включают в себя удовлетворение актуальных потребностей человека (информация, социальная поддержка и т. д.), в том числе переживание травматического опыта, а целью является сохранение психологических и физических ресурсов человека, переживающего травматическое событие [41].

Информационно-психологическая поддержка (ИнфПП) — это форма работы, направленная на информирование об особенностях психического состояния и возможной динамике его изменения, информация должна быть адаптирована к актуальному эмоциональному состоянию и предоставлена людям, столкнув-

шимся с травматической ситуацией, в короткие сроки и непосредственно после травматического события, с учетом особенностей психологического состояния на этом этапе (эмоциональные состояния, особенности когнитивных функций, которые вызваны ситуацией травматического стресса).

Индивидуальная психологическая помощь (ИПП) представляет собой форму работы, направленную на актуализацию личностных ресурсов, принятие сложившейся ситуации, поиск и актуализацию стратегий совладания, регуляцию актуального психического состояния [41].

Также сохранение социальной активности, выстраивание сети социальной поддержки и актуализация социальных связей может быть обоснованной профилактической практикой для людей, переживающих травматическое событие, особенно в контексте изменения базовых позитивных убеждений в отношении мира и окружения. Обнаружены свидетельства о положительном влиянии социальной поддержки, в том числе и в виде отношений с близкими, на способность человека справляться с травматической ситуацией.

Психологическое просвещение может быть реализовано психологом в форме индивидуального информирования человека, пережившего травмирующее событие, о распространенных реакциях, которые обычно следуют за травмой, об особенностях его психического состояния, возможных последствиях и динамике проявлений симптомов переживания травмы.

Организация оказания медицинской помощи при ПТСР

Медико-психологическая помощь пациентам с ПТСР осуществляется в соответствии с утвержденными стандартами:

1. Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. № 1223н «Об утверждении стандарта первичной медико-социальной помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве в амбулаторных условиях психоневрологического диспансера (диспансерного отделения, кабинета)».

2. Приказ Минздрава РФ от 20 декабря 2012 г. № 1229н «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при невротических, связанных со стрессом и соматоформных расстройствах, посттравматическом стрессовом расстройстве».

В дополнение к основным лечебно-реабилитационным принципам оказания помощи пострадавшим в длительной чрезвычайной ситуации при организации помощи пациентам с ПТСР целесообразно также реализовывать следующие принципы [42].

1. Принцип раннего выявления психических расстройств

Максимально раннее выявление лиц не только с уже сформировавшимися психическими расстройствами, но и нарушениями субклинического уровня, предотвращает углубление психических расстройств и их хронификацию, спо-

способствует профилактике развития социальной дезадаптации. Раннему выявлению также способствует широкое информирование населения о причинах и клинических проявлениях ПТСР, об учреждениях, оказывающих медицинскую и психологическую помощь, о возможностях обращаться по телефонам «горячей линии».

2. Принцип доступности медико-психологической помощи

Целесообразно организовывать «горячие линии», куда могут обращаться как пациенты, так и специалисты, чтобы получить психологическую помощь и информацию об организации медицинской и психологической помощи при ПТСР, учреждениях, ее оказывающих. При этом помощь должна носить не разовый, а постоянный характер с учетом возможности длительного течения психических расстройств. Наиболее оптимальной представляется организация медико-психиатрической (психиатрической, психотерапевтической, психологической) помощи непосредственно по месту проживания населения, в данном случае на уровне территориальных поликлиник. Также могут быть организованы выездные формы оказания психиатрической, психотерапевтической и психологической помощи.

3. Принцип комплексности в оказании медико-психологической помощи

- Сочетание психофармакотерапии и психотерапевтических методов в зависимости от характера психического расстройства и индивидуальных особенностей личности пациента;
- сочетание целостности и симптоматичности в использовании психотерапевтических вмешательств, т. е. воздействие, с одной стороны, на отреагирование и проработку пережитых психотравмирующих событий, с другой стороны, направленное на устранение отдельных доминирующих психопатологических симптомов;
- привлечение врачей других специальностей для скорейшего выявления и лечения коморбидных соматических нарушений.

4. Принцип полипрофессионального подхода

Наиболее эффективен полипрофессиональный подход к лечению пациентов с ПТСР. Медико-психологическая (психиатрическая, психотерапевтическая, психологическая) помощь оказывается пострадавшим при участии специалистов разных направлений — врачей общей практики, психотерапевтов, психиатров, клинических (медицинских) психологов, социальных работников, медицинских сестер. Для оказания эффективной помощи важно проводить обучение специалистов — медицинских работников как профильных специальностей (психиатров, психотерапевтов, медицинских психологов), так и врачей других специальностей.

5. Принцип мобилизации копинг-стратегий

Основная цель психотерапии лиц с ПТСР, длительное время находившихся в условиях ЧС, заключается в восстановлении удовлетворительного уровня функ-

ционирования. Для этого необходимы некоторые дополнительные ресурсы «Я» или более гибкие эмоциональные, когнитивные и поведенческие реакции, позволяющие справляться с имеющимися последствиями психических травм и будущими стрессами.

6. Принцип динамического сопровождения

Очень часто больные с ПТСР прекращают посещение врача и/или прием медикаментов после некоторого улучшения состояния, что влечет за собой обострение психопатологической симптоматики и ухудшение состояния. При организации психотерапевтической помощи на уровне первичного медицинского звена появляется возможность наблюдения за состоянием больного в период посещения им поликлиники или во время патронажного медсестринского обхода.

7. Поддержка семьи и сообщества

Выработка и обсуждение с близкими родственниками конкретных рекомендаций по тактике поведения с больными (проведение большего времени с больными, вовлечение их в общие семейные мероприятия, привлечение к совместной трудовой деятельности) помогает родственникам осознанно относиться к проблемам больного и лучше организовать процесс взаимодействия. Вовлечение родственников в процесс оказания помощи больным, пережившим тяжелые психические травмы, значительно снижает социальную изоляцию больных, оптимизирует и ускоряет процесс социальной реабилитации пациентов.

Организационная модель оказания помощи пациентам с ПТСР

Организация помощи больным с ПТСР осуществляется в соответствии с Порядком оказания медицинской помощи по профилю «психиатрия».

В амбулаторных условиях медицинская помощь пациентам с ПТСР оказывается в кабинете врача-психиатра, в психотерапевтическом кабинете, в кабинете медико-психологической помощи. При необходимости возможно открытие временных кабинетов неотложной медико-психологической (психиатрической, психотерапевтической, психологической) помощи с целью обеспечения ее доступности и эффективности [42].

В работе Центров психосоциальной реабилитации (в т. ч. и организованных непосредственно в зоне ЧС или военного конфликта), психотерапевтических центров, центров психического здоровья правильно ориентироваться на этапность лечения и профилактики стрессовых расстройств силами комплексной бригады специалистов: психиатр и/или психотерапевт, клинический психолог, врачи общей практики, социальный работник [42].

1. Первый этап включает в себя мероприятия по предотвращению формирования ПТСР: обеспечение своевременной помощи населению (выявление людей, требующих неотложной помощи, и направление их в места оказания помощи); взаимодействие с другими специалистами, их обучение распознаванию и выявлению случаев острой реакции на стресс, ПТСР, расстройства адаптации с целью

направления их к специалистам; лечение острой реакции на стресс, ПТСР, расстройств адаптации. Своевременное лечение предупреждает хронификацию болезненных состояний и формирование личностных изменений.

2. **Второй этап** включает проведение психофармакотерапии и психотерапии ПТСР и расстройств адаптации: диагностика ПТСР и расстройств адаптации; психофармакотерапия ПТСР и расстройств адаптации; психотерапия ПТСР и расстройств адаптации (групповая и индивидуальная терапия).

3. **Третий этап** состоит из комплекса мероприятий по психосоциальной реабилитации лиц с ПТСР: психодиагностика личностных изменений при хроническом ПТСР и расстройстве адаптации; психотерапия лиц с изменениями личности при ПТСР.

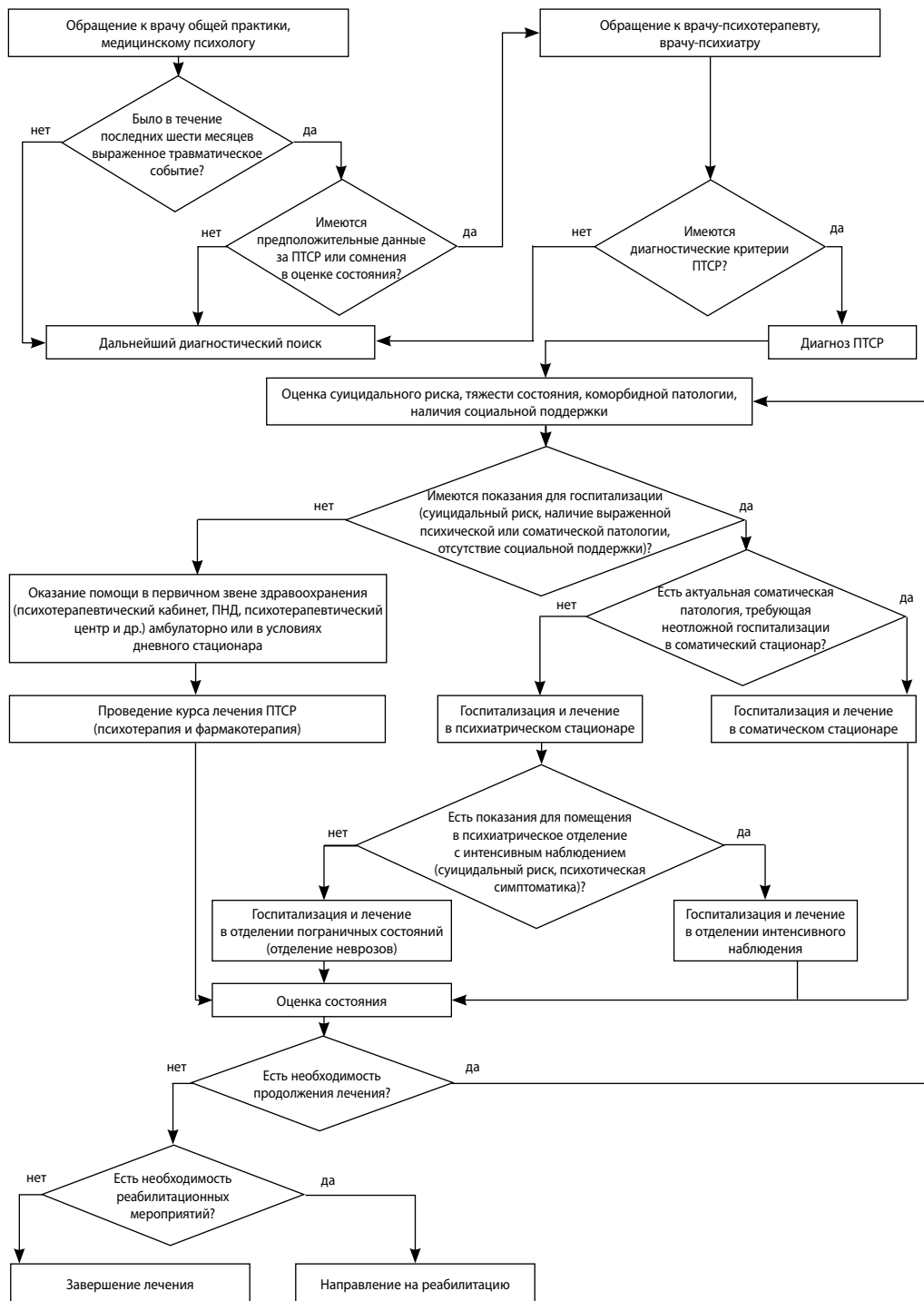
В условиях ЧС и военных конфликтов может быть целесообразно применение модели оказания помощи больным с ПТСР на уровне территориальной поликлиники, с активным использованием психотерапевтических кабинетов.

Показания для госпитализации в медицинскую организацию:

1. Наличие суицидального риска.
2. Наличие риска формирования злоупотребления ПАВ.
3. Необходимость изоляции от действия стрессового фактора.
4. Значительная выраженность психопатологических нарушений, требующая подбора фармакотерапии в стационаре.
5. Наличие коморбидных психических расстройств, требующих подбора медикаментозной терапии в стационаре.
6. Плохая переносимость медикаментозной терапии.
7. Отсутствие социальной поддержки, близких родственников.

Показания к выписке пациента из медицинской организации:

1. Отсутствие суицидального риска.
2. Подбор адекватной и эффективной фармакотерапии.
3. Отсутствие выраженных нежелательных явлений.
4. Снижение уровня проявлений психопатологических нарушений.
5. Стабилизация психического состояния.
6. Стабилизация соматического состояния.
7. Отсутствие риска ухудшения состояния вне медицинского учреждения при отсутствии социальной поддержки, близкого окружения.



Алгоритм ведения пациента с посттравматическим стрессовым расстройством

Литература

1. *Da Costa J. M.* On irritable heart: a clinical study of a form of functional cardiac disorder and its consequences // *Am. J. M. Sc.* 1871: 61–117.
2. *Озерецковский А. И.* Об истерии в войсках. М., 1891. 265 с.
3. *Huys K. C., Wignall F. S., Roswell R.* War syndromes and their evaluation: from the U. S. Civil War to the Persian Gulf War // *Ann. Intern. Med.* 1996; 125: 398–405.
4. Психотерапия: учебник / под ред. А. В. Васильевой, Т. А. Караваевой, Н. Г. Незнанова. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022. 864 с.: ил. doi: 10.33029/9704-6485-4-VKN-2022-1-86
5. Международная классификация болезней, 10-й пересмотр. Психические расстройства и расстройства поведения. Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. М.: Российское общество психиатров, 1998.
6. *Tian Y., Liu H., Guse L. et al.* Association of Genetic Factors and Gene–Environment Interactions With Risk of Developing Posttraumatic Stress Disorder in a Case-Control Study // *Biological Research For Nursing.* 2015; 17 (4): 364–372. doi:10.1177/1099800415588362.
7. *Seah C., Breen M. S., Rusielewicz T. et al.* Modeling gene × environment interactions in PTSD using human neurons reveals diagnosis-specific glucocorticoid-induced gene expression // *NatNeurosci.* 2022; 25: 1434–1445. <https://doi.org/10.1038/s41593-022-01161-y>.
8. *Yehuda R.* Advances in understanding neuroendocrine alterations in PTSD and their therapeutic implications // *Ann. NY Acad. Sci.* 2006; 1071: 137–166.
9. *Meewisse M. L., Reitsma J. B., de Vries G. J., Gersons B. P., Olff M.* Cortisol and post-traumatic stress disorder in adults: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry.* 2007; 191: 387–392.
10. *Brewin C. R.* A cognitive neuroscience account of post-traumatic stress disorder and its treatment // *Behav. Res. Ther.* 2001; 39 (4): 373–393.
11. *Kessler R. C., Sonnega A., Bromet E., Hughes M., Nelson C. B.* Posttraumatic stress disorder in the National Comorbidity Survey // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1995; 52 (12): 1048–1060. doi:10.1001/archpsyc.1995.03950240066012.
12. *Tolin D. F., Foa E. B.* Sex differences in trauma and posttraumatic stress disorder: a quantitative review of 25 years of research // *Psychol. Bull.* 2006; 132 (6): 959–992. doi:10.1037/0033-2909.132.6.959.
13. *Васильева А. В., Караваева Т. А., Лукошкина Е. П.* Диагностика и терапия посттравматического стрессового расстройства в клинике пограничных расстройств и соматической медицине // *Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы: сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова. Выпуск 2. СПб.: ИПК «КОСТА», 2019: 300–324. https://bekhterev.ru/wp-content/uploads/2021/05/2019_sbornik_m_vyp_2.pdf.*
14. *Караваева Т. А., Васильева А. В.* Реакции на тяжелый стресс и нарушения адаптации // *Тактика врача-психиатра: практическое руководство / под ред. Н. Г. Незнанова, Г. Э. Мазо. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2022: 127–135.*
15. *Посттравматическое стрессовое расстройство / под ред. В. А. Солдаткина; ГБОУ ВПО РостГМУ Минздрава России. Ростов н/Д: Изд-во РостГМУ, 2015. 624 с.*
16. *Волошин В. М.* Посттравматическое стрессовое расстройство. Феноменология, клиника, систематика, динамика и современные подходы к психотерапии. М., 2005. 199 с.
17. *Ivesic S., Bagaric A., Oruc L. et al.* Psychotic symptoms and comorbid psychiatric disorders in Croatian combat-related posttraumatic stress disorder patients // *Croat. Med.* 2000; 41: 179–183.
18. *Караваева Т. А., Коцюбинский А. П.* Холистическая диагностика пограничных психических расстройств / Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева. СПб., 2016. 395 с.

19. Brewin C. R., Rose S., Andrews B., Green J., Tata P., Mc Evedy C., Turne S., Foa E. B. Brief screening instrument for post-traumatic stress disorder // *The British Journal of Psychiatry*. 2002; 181 (3): 158–162.
20. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001. 272 с.
21. Horowitz M., Wilner N., Alvarez W. Impact of Event Scale: A measure of subjective stress // *Psychosomatic Medicine*. 1979; 41: 209–218.
22. Клиническая психометрика: учебное пособие / В. А. Солдаткин, А. И. Ковалев, М. Н. Крючкова [и др.]; ФГБОУ ВО РостГМУ Минздрава России, кафедра психиатрии, наркологии и медицинской психологии. Ростов-на-Дону: Изд-во РостГМУ, 2020. 352 с.
23. Bandelow B., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.-J., Zohar J., Hollander E., Kasper S., Möller H.-J., Bandelow B., WFSBP Task Force on Treatment Guidelines for Anxiety, Obsessive-Compulsive and Post-Traumatic Stress Disorders et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for the pharmacological treatment of anxiety, obsessive-compulsive and post-traumatic stress disorders — first revision // *World J. Biol. Psychiatry*. 2008; 9 (4): 248–312.
24. Hoskins M., Pearce J., Bethell A., Dankova L., Barbui C., Tol W. A., van Ommeren M., de Jong J., Seedat S., Chen H., Bisson J. I. Pharmacotherapy for post-traumatic stress disorder: systematic review and meta-analysis // *Br. J. Psychiatry*. 2015; 206 (2): 93–100. doi: 10.1192/bjp.bp.114.148551.
25. Guina J., Rossetter S. R., De R. B., Nahhas R. W., Welton R. S. Benzodiazepines for PTSD: a systematic review and meta-analysis // *J. Psychiatr. Pract.* 2015; 21 (4): 281–303. doi: 10.1097/PRA.000000000000091].
26. Bond A., Lader M. A. Comparison of the psychotropic profiles of tofisopam and diazepam // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1982; 22 (2): 137–142.
27. Александровский Ю. А., Аведисова А. С., Павлова М. С. О вегетотропном эффекте Грандаксина при лечении невротических расстройств в общесоматической практике // *Терапевтический архив*. 1998; 10: 76.
28. Медведев В. Э. Алимемазин в психиатрии и психосоматике // *Психиатрия и психофармакотерапия*. 2018; 3–4: 26–33.
29. Servant D., Graziani P., Moyses D., Parquet P. Treatment of adjustment disorder with anxiety: efficacy and tolerance of etifoxine in a doubleblind controlled study // *Encephale*. 1998 Nov-Dec; 24 (6): 569–574.
30. Lader M., Scotto J.-C. Многоцентровое сравнительное исследование гидроксизина, буспирона и плацебо двойным слепым методом у больных с генерализованными тревожными состояниями (расширенный реферат) // *Психиатрия и психофармакотерапия: журнал им. П. Б. Ганнушкина*. 2002; 2: 76–78.
31. Vellante F., Orsolini L., Martinotti G., Di Giannantonio M. Targeting the Noradrenergic System in Posttraumatic in Posttraumatic Stress Disorder: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prazosin Trials // *Curr. Drug Targets*. 2015; 16 (10): 1094–106. doi: 10.2174/1389450116666150506114108.
32. Davidson J., Kudler H., Smith R., Mahorney S. L., Lipper S., Hammett E., Saunders W. B., Cavenar J. O., Jr. Treatment of posttraumatic stress disorder with amitriptyline and placebo // *Arch. Gen. Psychiatry*. 1990; 47: 259–66.
33. Kim W., Pae C. U., Chae J. H., Jun T. Y., Bahk W. M. The effectiveness of mirtazapine in the treatment of post-traumatic stress disorder: a 24-week continuation therapy // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2005 Dec; 59 (6): 743–747. doi: 10.1111/j.1440–1819.2005.01447.x.
34. Hertzberg M. A., Butterfield M. I., Feldman M. E., Beckham J. C., Sutherland S. M., Connor K. M., Davidson J. R. A preliminary study of lamotrigine for the treatment of posttraumatic stress disorder // *Biol. Psychiatry*. 1999; 45: 1226–1229.

35. *Muenzenmaier K., Castille D., Shelley A. et al.* Comorbid post-traumatic stress disorder and schizophrenia // *Psychiatr. Ann.* 2005; 35 (1): 50–56.
36. *Sautter F.J., Brailey K., Uddo M.M. et al.* PTSD and comorbid psychotic disorders: Comparison with veterans diagnosed with PTSD or psychotic disorder // *J. Trauma Stress.* 1999; 12 (1): 73–88.
37. *Bradley R., Greene J., Russ E., Dutra L., Westen D.* A multidimensional meta-analysis of psychotherapy for PTSD // *American Journal of Psychiatry.* 2005; 162 (2): 214–227.
38. *Bohus M., Kleindienst N., Hahn C., Müller-Engelmann M., Ludäscher P., Steil R., Fydrich T., Kuehner C., Resick P.A., Stiglmayr C., Schmahl C., Priebe K.* Dialectical Behavior Therapy for Posttraumatic Stress Disorder (DBT-PTSD) Compared With Cognitive Processing Therapy (CPT) in Complex Presentations of PTSD in Women Survivors of Childhood Abuse: A Randomized Clinical Trial // *JAMA Psychiatry.* 2020 Dec 1; 77 (12): 1235–1245. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.2148. PMID: 32697288; PMCID: PMC7376475.
39. *Пономаренко Г.Н.* Медицинская реабилитация: учебник. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 368 с. ISBN 978-5-9704-5945-4. doi 10.33029/9704-5945-4-MRU-2021-1-368. EDN GKQDPD.
40. *Абусева Г.Р., Ищук В.Н., Ковлен Д.В. и др.* Медицинская реабилитация. Руководство к практическим занятиям: учебное пособие / под ред. Г.Н. Пономаренко. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2021. 240 с. ISBN 978-5-9704-6023-8. EDN XHIDH.
41. *Шойгу Ю.С. и др.* Особенности оказания экстренной психологической помощи при переживании утраты в чрезвычайных ситуациях // *Национальный психологический журнал.* 2021; 41 (1): 115–126. doi: 10.11621/npj.2021.0110.
42. *Идрисов К.А.* Особенности оказания психотерапевтической помощи лицам с непсихотическими психическими расстройствами в условиях длительной чрезвычайной ситуации // *Психическое здоровье.* 2010; 12 (55): 25–30.

Некоторые аспекты профилактики стресс-обусловленных расстройств в ситуации болезни близкого у родственников, опекающих больных с хронической соматической патологией или психическими расстройствами

А. М. Шишкова, В. В. Бочаров, А. В. Смирнова, Ю. С. Черная, Д. М. Сарайкин

ВВЕДЕНИЕ

Рост числа хронических заболеваний среди населения является общемировой тенденцией и обусловлен рядом факторов, в частности, увеличением продолжительности и изменением образа жизни (Антонова с соавт., 2021; Щербакова, 2019; Barello et al., 2019; Bradshaw et al., 2019 и др.). В связи с этим актуализируется необходимость решения медико-социальных задач, связанных с уходом за хронически больным и поддержанием его благополучия. Значительная часть проблем по уходу за больным и удовлетворением его физических, эмоциональных и социальных потребностей, как правило, ложится на плечи его ближайшего окружения.

Для обозначения лиц, осуществляющих опеку хронически больного вне профессиональной или коммерческой деятельности, за рубежом, как правило, применяется термин «informal caregiver». В литературе существуют различные дефиниции данного понятия. Прицельное изучение этого вопроса позволило нам сформулировать следующее обобщенное определение: «informal caregiver» — это тот, кто имеет социальные отношения (супруг, родитель, ребенок, другой родственник, сосед, друг и т.д.) с опекаемым (зависимым и нуждающимся в опеке в силу различных обстоятельств) и обеспечивает неоплачиваемый уход на постоянной основе или по мере необходимости (Шишкова, Бочаров, 2021).

Следует отметить, что «карьера неформального опекающего» значительно отличается от профессиональной карьеры в нескольких важных аспектах. Во-первых, роль неформального опекающего (informal caregiver) обычно не выбирают и не планируют. Люди, проецируя себя в будущее, не часто предполагают выполнять роль опекуна. Таким образом, подготовка к этой роли чаще всего происходит после того, как она уже приобретена. Во-вторых, на неформального опекающего не распространяются права и привилегии, которые приобретаются вместе с формальным карьерным статусом. В частности, опекающие родственники редко ощущают общественное признание и редко поощряются за свой труд. В-третьих, роль неформального опекающего отличается от профессиональной карьеры тем, что продвижение по ее пути обусловлено не амбициями, а скорее прогрессированием расстройства и создаваемой им функциональной зависимости опекаемого. И, наконец, деятельность по уходу за хронически больным, как правило, не может быть прекращена по желанию опекающего родственника

в силу высокой значимости семейных отношений (Бочаров, Шишкова 2016; Raina et al., 2004).

Уход за больным требует от опекающего значительных временных, финансовых и эмоциональных затрат, а также применения когнитивных (например, планирование лечебных и реабилитационных мероприятий для больного), физических (например, подъем и транспортировка больного, ведение домашнего хозяйства) и социально-поведенческих (например, распознавание эмоций и эффективное общение) навыков (Saimaldaher, Wazqar, 2020). Кроме того, в процессе опеки хронически больного родственники часто подвергаются воздействию как острого, так и хронического стресса (Бочаров с соавт., 2017; Кмить, Попов, Бочаров, Яковлева, 2018; Barello et al., 2019; Bradshaw et al., 2019; Gérain, Zech, 2019).

Родственники хронически больных, оказывающиеся в роли лиц, осуществляющих уход, могут испытывать разнообразные жизненные трудности, приводящие к серьезным негативным последствиям (часто недооцениваемым системой здравоохранения и социального обслуживания) и вследствие этого часто оказываются без специализированной психологической помощи.

Несмотря на понимание значимой роли опекающих близких, в системе здравоохранения большинство моделей оказания медицинской и психологической помощи сосредоточены только на самих пациентах и практически не уделяют внимания потребностям и трудностям, с которыми сталкиваются лица, осуществляющие уход за пациентами (например, потребности в обучении навыкам взаимодействия с пациентом, получении эмоциональной поддержки в процессе принятия роли «опекающего» и т.п.). Также в отечественной модели оказания помощи пациентам с хронической соматической и/или психической патологией полностью отсутствует система психологической диагностики родственников, опекающих больного.

В настоящих рекомендациях представлены некоторые аспекты профилактики стресс-обусловленных расстройств в ситуации болезни близкого у родственников, опекающих больных с хронической соматической патологией или психическими расстройствами, в частности описаны основные источники психологического дистресса, факторы, определяющие психологический статус родственников хронически больных, методы психологической диагностики стресс-обусловленных расстройств в ситуации болезни близкого.

Стресс-обусловленные расстройства и методы их диагностики

Понимание механизмов реагирования и адаптации родственников в условиях хронического стресса, обусловленного болезнью близкого, а также разработка системы психологической диагностики для данной категории лиц является необходимым условием формирования эффективной системы оказания специализированной помощи людям, столкнувшимся с проблемой опеки тяжело хронически больного родственника.

Стресс-обусловленные расстройства

В качестве основных стресс-обусловленных последствий нахождения в ситуации болезни близкого, на которые необходимо обратить пристальное внимание при оценке психологического статуса опекающего родственника, выступают:

1. *Актуализация и/или развитие различной психопатологической симптоматики и деструктивных форм совладания со стрессом.* Среди проявлений психопатологической симптоматики у родственников, опекающих хронически больных, преимущественно преобладают эмоциональные расстройства, которые могут достигать даже клинического уровня (Alves et al., 2019; Barello et al., 2019). Распространенными являются дистимия, тревожные и депрессивные расстройства, также могут возникать ощущение безысходности, чувство вины и беспомощности, возможны посттравматические стрессовые реакции (Бочаров, Шишкова, 2016; Barello et al., 2019). Деструктивные формы совладания со стрессом также проявляются в виде аддиктивных расстройств, нарушений пищевого поведения, соматизации эмоциональных переживаний (Шишкова, Бочаров, 2021; Шишкова с соавт., 2022; Hiyoshi et al., 2023; Jiang et al., 2022).

2. *Выраженное субъективное ощущение «бремени».* Термин «бремя семьи» (burden on the family) впервые упоминает американский социолог М. Треудли (Treudley, 1946), определяя его как комплекс негативных последствий, связанных с заботой о психически больном члене семьи. Теоретический конструкт «бремени» основывается на стресс-ориентированных моделях оценки влияния хронической нагрузки, обусловленной необходимостью опекать больного члена семьи, на психосоциальном функционировании его родственников. Для оценки «бремени» необходимо исследование дисбаланса между физическими и психическими ресурсами, необходимыми для ухода за опекаемым, и теми возможностями, которыми располагает опекающий (Hoffmann, 1998). Важно исследовать выраженность как «объективных», так и «субъективных» компонентов бремени. В качестве объективных компонентов бремени выступают финансовые трудности, возникающие в связи с экономической зависимостью больного и необходимостью оплачивать медицинские счета, нарушение привычного ритма жизни, вынужденное сокращение социальной активности, изменение взаимоотношений с друзьями и родственниками, а также пренебрежением другими, не страдающими заболеванием членами семьи, в связи с необходимостью осуществлять опеку за больным. К компонентам субъективного бремени относятся: беспокойство за состояние здоровья, безопасность и будущее больного члена семьи, переживания, связанные с необходимостью контроля приема лекарств пациентом. Кроме того, у опекающего родственника могут возникать негативные эмоции (например, раздражение и гнев) по отношению к больному. Такие переживания в свою очередь часто сопровождаются последующим возникновением чувства вины и стыда, тревожными и депрессивными реакциями, гореванием, связанным с ощущением утраты преморбидной личности больного и отношений, существовавших с ним до болезни.

Несмотря на некоторую общность компонентов «бремени», переносимого семьями, в которых один из членов страдает хроническим психическим, аддиктивным или физическим заболеванием или имеет нарушения в развитии, существует и специфика «бремени», связанная с нозологической спецификой заболевания. Так, например, для родственников, опекающих психически больных и аддиктов, особое значение имеет стрессовое воздействие стигматизирующего отношения к больному и его близким со стороны окружающих, в том числе и специализированных служб (Шишкова, Бочаров 2021; Lefley, 1989; Shishkova, Vocharov, 2022). Результатом такой общественной стигматизации становится формирование у родственников психологических защит, избегание ими разговоров о заболевании близкого с окружающими, формирование реакции дистанцирования, избегания и изоляции, резкое сокращение социальных контактов, усиление негативных эмоций по отношению к страдающему заболеванием близкому (Шишкова с соавт., 2023; Долгов, 2003; Chang, Horrocks, 2006).

3. *Проявления эмоционального выгорания.* Теоретический конструкт выгорания, первоначально разработанный и применяемый преимущественно в сфере трудовых отношений (Freudenberger, 1974; Maslach Burnout Inventory, 1996), в настоящий момент нашел широкое применение в контексте отношений «опекающий-опекаемый» (Бочаров с соавт., 2017; Ефимова, 2013; Кмить, Попов, Бочаров, Яковлева, 2018; Бочаров, Шишкова, 2016; Шишкова, Бочаров, 2021; Gérard, Zech, 2019). При изучении феноменов выгорания у родственников, опекающих хронически больных, исследователи чаще всего опираются на трехмерный конструкт, разработанный С. Maslach и ее коллегами (Maslach Burnout Inventory, 1996), то есть исследуются такие компоненты синдрома, как истощение, деперсонализация и редукция профессиональных достижений.

В сфере взаимодействия родственника с хронически больным эмоциональное истощение может проявляться в переживании родственником ощущения чрезмерной нагрузки в связи с необходимостью осуществлять опеку больного, отсутствия сил для осуществления ухода за больным, ощущения физической и эмоциональной опустошенности (Шишкова, Бочаров, 2021; Gérard, Zech, 2019).

Деперсонализация отражается в эмоциональном дистанцировании, отстраненности опекающего от опекаемого (вплоть до разрыва отношений) и фактическом обесценивании личности опекаемого и взаимоотношений с ним. Такой механизм, по сути, представляет собой психологическую защиту, направленную на самосохранение личности в ситуации чрезмерного стрессового напряжения (Cross, Garip, Sheffield, 2018).

Ощущение несостоятельности, тщетности собственных усилий в процессе деятельности по уходу за больным, часто сочетающееся у родственников с потерей значимых жизненных смыслов и глубоким внутриличностным кризисом, может проявляться в феноменах, характерных для такого компонента синдрома выгорания, как редукция личностных достижений (Cross, Garip, Sheffield, 2018; Gérard, Zech, 2019).

Методы психологической диагностики

При проведении психологической диагностики родственников хронически больных важно придерживаться ряда базовых принципов, а именно *комплексности и системности обследования*. Так, диагностика должна осуществляться при помощи как клинико-психологических, так и тестовых методов.

Обязательным условием проведения диагностики является предварительная беседа и установление эмпатического контакта с обследуемым родственником. Следует помнить, что родственники больных остро нуждаются в эмоциональной поддержке и психологической помощи в преодолении кризисной ситуации, сложившейся в их жизни. Для создания атмосферы доверительного психологического контакта важно дать родственнику возможность своими словами «рассказать о случившемся»,отреагировать вовне накопившиеся переживания. Такое построение беседы способствует формированию у родственников больных конструктивного нарратива, который упорядочивает его переживания, связанные с возникновением и развитием ситуации болезни близкого. Высокая эмоциогенность переживаний, связанных с болезнью близкого, часто приводит к фрагментации собственной жизненной истории. В результате этого снижается упорядоченность внутренней картины заболевания близкого и уровень психической интергации опекающих близких.

Исследование должно быть направлено не только на выявление деструктивных последствий стрессового воздействия, обусловленного болезнью близкого, но и на объективацию тех ресурсных составляющих личностного функционирования родственников, которые способствуют конструктивному разрешению трудной жизненной ситуации, связанной с необходимостью опеки хронически больного.

Тестовые данные необходимо использовать для дополнения и уточнения информации, полученной в ходе беседы и наблюдения. Результаты, полученные тестовым методом, ни коим образом не могут заменять данные клинико-психологического исследования, которые раскрывают суть количественных оценок и позволяют более точно интерпретировать полученные результаты.

В качестве тестовых инструментов для изучения выраженности стресс-обусловленных расстройств могут применяться как *общие опросники*, позволяющие объективировать интенсивность состояния психологического дистресса, оценить диапазон и выраженность жалоб на невротические и психосоматические проявления, тревожные и депрессивные переживания (например, Symptom Checklist-90-Revised — SCL-90-R, Шкала депрессии Бека — BDI, Шкала тревоги Шихана — SPRAS, Интегративный тест тревожности — ИТТ, Гиссенский опросник соматических жалоб — GBB и т. п.), так и *специализированные опросники*, направленные на изучение специфических последствий опеки, в частности выраженности различных компонентов «бремени» и «выгорания» родственников. Подробное описание существующих в настоящее время психодиагностических инструментов, позволяющих оценить выраженность бремени и выгорания в ситуации опеки хронически больного у его близких, представлено нами

в предыдущих публикациях (Шишкова, Бочаров, 2022; Шишкова, Бочаров, Черная, 2021; 2022).

Психологические детерминанты психического статуса родственников хронически больных

Для построения эффективной системы профилактики стресс-обусловленных расстройств у родственников, опекающих хронически больных, необходимо сформировать целостное понимание тех преобразований, которые происходят в их психической жизни, выявить те психологические факторы, которые определяют их психический статус, индивидуально-личностные особенности переживания болезни и характер адаптации к ситуации болезни близкого. Для выявления этих факторов нами было обследовано 180 родственников хронически больных (средний возраст 49,05; SD 12,09 года). В обследованную группу вошли родственники больных с различной соматической, психической и неврологической патологией.

Критерии включения:

- наличие близких родственных отношений (матери, отцы, жены, мужа, дети) с больными, страдающими психическими или соматическими расстройствами (расстройства шизотипического спектра, аффективные нарушения, эпилепсия, невротические расстройства, онкология, рассеянный склероз, болезнь Паркинсона);
- возраст обследуемого родственника от 18 лет;
- добровольное согласие обследуемого родственника на участие в исследовании.

Критерии невключения:

- наличие у обследуемого родственника грубых психических или интеллектуальных расстройств в актуальном состоянии или в анамнезе;
- наличие у обследуемого родственника тяжелых соматических и/или неврологических заболеваний в состоянии выраженной декомпенсации, препятствующих прохождению обследования;
- наличие у обследуемого родственника острой психической патологии, не позволяющей установить продуктивный рабочий контакт;
- возраст опекаемого больного менее 18 лет.

С каждым обследованным проводилась беседа, направленная на установление доверительного контакта и мотивации на участие в исследовании. Далее в ходе полуструктурированного интервью собирались данные о клинических и социально-демографических характеристиках обследуемых родственников и опекаемых ими пациентов. В качестве тестовых методов выступали: Опросник выраженности психопатологической симптоматики — Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), в адаптации Н. В. Тарабриной (Тарабрина, 2001) — для изучения выраженности психопатологических проявлений и оценки интенсивности испытываемого дистресса; методика «Уровень Эмоционального выгорания род-

ственников» (УЭВР) (Шишкова, Бочаров, Стрижицкая, Вукс, 2021) — для оценки эмоционального выгорания, а также ресурсных возможностей психики родственников в процессе опеки хронически больного; методика «Оценка негативных последствий болезни близкого» (ОНПБ), в ее основу легла методика «Оценка негативных последствий болезни близкого у родственников больных с аддиктивными расстройствами» (Шишкова, Бочаров, Черная, 2021) — для исследования выраженности объективной нагрузки и субъективных переживаний родственника в процессе ухода за больным; «Шкала семейного окружения» (ШСО) в адаптации С. Ю. Куприянова (Эйдемиллер, Добряков, Никольская, 2003), а также Шкала базовых убеждений (ШБУ) Р. Янов-Бульман в адаптации М. А. Падуна и А. В. Котельниковой (Падун, 2008) — для изучения ценностно-смысловой сферы личности.

Результаты, полученные по шкалам вышеперечисленных методик, были подвергнуты факторному анализу. Кроме того, в факторный анализ были включены показатели возраста обследуемого родственника и опекаемого им больного. Анализ проводился методом главных компонент, вращение полученных факторов осуществлялось методом «Варимакс».

По результатам факторного анализа группы родственников хронически больных было выделено шесть общих факторов, суммарно объясняющих 58,14% общей дисперсии. Первичная матрица корреляций показала высокую коррелированность показателей шкалы «Депрессия» (DEP) и «Общего индекса тяжести симптомов» (GSI) методики SCL-90-R, поэтому в анализ вошел только показатель GSI. При интерпретации использовались нагрузки, превышающие 0,3. Признак использовался в интерпретации того фактора, нагрузка в котором была наибольшей. Распределение наибольших нагрузок по факторам представлено в таблице 1.

Таблица 1

Результаты факторного анализа

Шкалы	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
Энергия			0,813			
Наполненность смыслом			0,701			
Самоэффективность			0,730			
Истощение		0,667				
Деперсонализация		0,604				
Деструктивная разрядка		0,513				
Редукция			-0,561			
Соматизация (SOM)	0,757					
Обсессивно-компульсивные расстройства (О-С)	0,873					

Продолжение таблицы 1

Шкалы	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
Межличностная сензитивность (INT)	0,852					
Депрессия (DEP)	0,852					
Тревожность (ANX)	0,708					
Враждебность (HOS)	0,684					
Фобическая тревожность (PHOB)	0,718					
Паранойяльные симптомы (PAR)	0,738					
Психотизм (PSY)	0,962					
Общий индекс тяжести симптомов (GSI)	0,907					
Индекс наличного симптоматического дистресса (PSDI)	0,742					
Объективное бремя		0,664				
Субъективное бремя		0,639				
Беспокойство		0,553				
Стигматизация		0,546				
Позитивные чувства по отношению к больному			0,594			
Негативные чувства по отношению к больному		0,587				
Ощущение утраты		0,696				
Сплоченность				0,748		
Экспрессивность					0,527	
Конфликт				-0,530		
Независимость						0,598
Ориентация на достижения				0,373		
Интеллектуально-культурная ориентация				0,504		
Ориентация на активный отдых						0,438
Морально-нравственные аспекты				0,579		
Организация				0,621		

Шкалы	Фактор 1	Фактор 2	Фактор 3	Фактор 4	Фактор 5	Фактор 6
Контроль						-0,589
Доброжелательность мира					0,366	
Справедливость				0,407		
Образ Я					0,661	
Удача					0,584	
Убеждение о контроле					0,559	
Возраст родственника					-0,540	

Как видно из таблицы 1, первый фактор «нагружается» показателями шкал методики SCL-09-R. Наибольшую нагрузку имеют индексы GSI 0,962 и PST 0,907, а также шкалы O-C 0,873, INT 0,852, ANX 0,852, SOM 0,757, индекс PSDI 0,742, PSY 0,738, PAR 0,718, NOS 0,708, PNOB 0,684. Этот фактор отображает степень выраженности психопатологической симптоматики в ситуации дистресса, обусловленной хронической болезнью близкого. Психическое напряжение проявляется совокупностью жалоб родственника на различные отклонения в состоянии нервно-психического функционирования. Соответственно этот фактор получил название «Субъективная выраженность психопатологической симптоматики» (фактор 1).

Второй фактор имеет корреляции со шкалами УЭВР и ОНПБ. С максимальным весом во второй фактор входят шкалы «Истощение» 0,667, «Деперсонализация» 0,604, «Деструктивная разрядка» 0,513 (УЭВР) и «Ощущение утраты» 0,696, «Объективное бремя» 0,664, «Субъективное бремя» 0,639, «Негативные чувства по отношению к больному» 0,587, «Беспокойство» 0,553, «Стигматизация» 0,546 (ОНПБ), исходя из содержательной интерпретации шкал этому фактору было дано название «Степень стресс-обусловленного эмоционального неблагополучия» (фактор 2).

Третий фактор также обнаруживает связь с показателями шкал методик УЭВР и ОНПБ. Этот фактор положительно нагружается показателями «Самоэффективность» 0,730 (УЭВР) и «Позитивные чувства по отношению к больному» 0,594 (ОНПБ). Отрицательная нагрузка данного фактора представлена шкалой «Редукция» -0,561 (УЭВР). Это фактор был назван «Выраженность переживания самоэффективности в процессе ухода за больным близким».

Четвертый фактор имеет наибольшую нагрузку по шкалам методики ШСО, а именно: «Сплоченность» 0,748, «Организация» 0,621, «Морально-нравственные аспекты» 0,579, «Интеллектуально-культурная ориентация» 0,504, «Ориентация на достижения» 0,373 и шкале «Справедливость» 0,407 (ШБУ). Отрицательные взаимосвязи обнаруживаются со шкалой «Конфликт» -0,530 (ШСО). Данный

фактор был назван «Интенсивность стремления к отрицанию социального неблагополучия».

Пятый фактор обнаруживает положительные взаимосвязи со шкалой «Экспрессивность» 0,527 (ШСО) и шкалами «Образ Я» 0,661, «Удача» 0,584, «Убеждение о контроле» 0,559, «Доброжелательность окружающего мира» 0,366 (ШБУ), а также отрицательную с показателем возраста родственника (-0,540). Этот фактор был назван «Уровень проявляемого оптимизма».

Шестой фактор в наибольшей степени нагружается такими шкалами ШСО как «Независимость» 0,598, «Ориентация на активный отдых» 0,438, обнаруживая при этом отрицательную взаимосвязь со шкалой «Контроль» -0,589, соответственно данный фактор был назван «Склонность к отрицанию последствий болезни».

Первый фактор показывает, что обследованные родственники существенно отличаются по степени, в которой психопатологическая симптоматика «затапливает» их переживания и проявляется в поведении. При этом наибольшее значение имеют обсессивно-компульсивная симптоматика, переживание выраженной тревоги, ощущение личностной неадекватности и неполноценности. Вторым по значимости фактором, определяющим индивидуальную специфичность переживаний родственников в ситуации болезни близкого, является та нагрузка, которую они ощущают в процессе опеки. Здесь речь идет не столько об объективной нагрузке, сколько о степени стрессированности и связанном с ней уровне эмоционального реагирования на болезнь близкого. Фактор самоэффективности, с нашей точки зрения, показывает удовлетворенность той деятельностью, которую вовлеченный родственник проявляет в ситуации опеки. Фактор интенсивности стремления к отрицанию социального неблагополучия отражает выраженность «фасадных» тенденций, то есть склонности демонстрировать другим наличие и сохранность просоциальных ценностей в макро- и микросоциальном взаимодействии несмотря на болезнь близкого. Фактором оптимизма мы назвали тенденцию родственников к декларации возможных позитивных изменений жизненной ситуации. Это фактор отражает наличие базовых установок в декларации справедливого, контролируемого, доброжелательного окружающего мира, связанных с возрастом опекающего родственника. Последний из значимых факторов определяет то, в какой степени индивидуальные переживания родственника зависят от необходимости механизмов отрицания и контроля сложности жизненной ситуации. Иначе говоря, он дифференцирует родственников по их ощущению сложности переживаемой ситуации.

Выявленные факторы необходимо использовать при разработке и проведении психопрофилактических мероприятий для родственников хронически больных. Данные факторы могут служить основой формирования групп риска стресс-ориентированных расстройств у таких родственников. При выделении таких групп следует учитывать выраженность склонности к «затоплению» психики психопатологической симптоматикой, уровень стрессогенной эмоциональности родственника, степень его личностной вовлеченности, субъективной осмыс-

ленности и удовлетворенности деятельностью в процессе опеки больного, наличие тенденций к «фасадности» в межличностном взаимодействии, выраженность ощущения трудности и неблагополучия складывающейся жизненной ситуации.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Организация медико-психологической помощи родственникам хронически больных является одной из важнейших задач современной системы здравоохранения (Бочаров с соавт., 2023). Взаимодействие с больным, трансформация ролевой структуры семьи и те изменения, которые происходят в психической жизни родственников, опекающих тяжело хронически больных, можно в широком смысле отнести к влиянию психологического стресса. Для профилактики стресс-обусловленных расстройств у данного контингента необходимо своевременное выявление родственников из группы риска психических осложнений, определение индивидуальных «мишеней» для проведения психопрофилактической и психокоррекционной работы, направленной на купирование негативных интрапсихических тенденций. Медицинские работники должны знать о нуждах и потребностях лиц, осуществляющих уход за пациентами, предоставлять доступ к комплексной междисциплинарной помощи, содействовать разрешению ситуаций, связанных со стрессовыми или травматическими переживаниями, возникающими в процессе опеки хронически больного.

В качестве другого существенного аспекта профилактики выступает включение родственников, осуществляющих уход, в состав команды здравоохранения с целью профилактики изолированности и хронизации стресс-обусловленных переживаний. Сотрудничество со специалистами, реализуемое на принципах партнерских отношений, является важной частью профилактики стресс-обусловленных расстройств у данного контингента, поскольку значительно снижает стрессогенность складывающейся жизненной ситуации за счет расширения возможностей (empowerment) родственников больных (WHO, 2006). Формирование взаимно согласованных целей и разделение ответственности со специалистами при решении лечебных и реабилитационных задач способствует повышению комплаентности, а следовательно, и эффективности терапевтических мероприятий.

Разработка системы профилактики стресс-обусловленных расстройств является важной задачей дальнейшей оптимизации оказания медицинской помощи как хронически больным, так и их близким.

Литература

1. Антонова А. А., Яманова Г. А., Боговденова В. Ф. и др. Основные тенденции заболеваемости среди детского населения // Международный научно-исследовательский журнал. 2021; 1 (103). Часть 3: 6–9. URL: <https://research-journal.org/medical/osnovnye-tendencii-zabolevaemosti-sredi-detskogo-naseleniya/> (дата обращения: 07.05.2022.). doi: 10.23670/IRJ.2021.103.1.054.

2. Бочаров В. В., Шишкова А. М. Особенности личностного и семейного функционирования родственников наркозависимых. СПб.: Нестор-История, 2016. 336 с.
3. Бочаров В. В., Шишкова А. М., Черная Ю. С. и др. Перспективы исследования эмоционального выгорания родственников пациентов, страдающих алкоголизмом или опиоидной зависимостью (сообщение 1) // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2017; 4: 27–34.
4. Бочаров В. В., Шишкова А. М., Дубинина Е. А. и др. Роль медицинского психолога в современной системе здравоохранения // Национальное здравоохранение. 2023; 4 (1): 12–22. doi: 10.47093/2713-069X.2023.4.1.12-22.
5. Долгов С. А., Сосновский А. Ю. Отношение больных к психиатрической больнице // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 1996; 96 (2): 62–64.
6. Ефимова И. Н. Личностные характеристики и особенности эмоциональных и поведенческих проявлений родителей в связи со степенью их эмоционального выгорания // Российский научный журнал. 2013; 4 (35): 206–215.
7. Кмить К. В., Попов Ю. В., Бочаров В. В., Яковлева О. В. Опросник для оценки структуры и выраженности эмоционального выгорания у матерей подростков, больных шизофренией // Обозрение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2018; 4: 46–52.
8. Падун М. А., Котельникова А. В. Модификация методики исследования базисных убеждений личности Р. Янофф-Бульман // Психологический журнал. 2008; 29 (4): 98–106.
9. Тарабрина Н. В. Практикум по психологии посттравматического стресса. СПб.: Питер, 2001. 272 с.
10. Шишкова А. М., Бочаров В. В., Сарайкин Д. М. и др. Бремя семьи у родственников, опекающих больных с пограничными нервно-психическими расстройствами и шизофренией // Всероссийский конгресс с международным участием «Нейропсихиатрия в трансдисциплинарном пространстве: от фундаментальных исследований к клинической практике», Санкт-Петербург, 25–26 мая 2023 года: сборник материалов [Электронное издание]. СПб.: НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева, 2023: 385–387.
11. Шишкова А. М., Бочаров В. В., Твердохлебова А. М. и др. Взаимосвязь психологического дистресса, базовых убеждений и восприятия семейных отношений у родственников, опекающих детей и взрослых, страдающих эпилепсией // Педиатр. 2022; 13 (4): 115–127. doi: 10.17816/PED134115-127.
12. Шишкова А. М., Бочаров В. В. Методы диагностики в системе оказания психологической помощи родственникам хронически больных // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова. Выпуск 5. СПб.: Изд.-полиграф. компания «КОСТА», 2022: 5–25.
13. Шишкова А. М., Бочаров В. В., Черная Ю. С. Многомерная система оценки негативных последствий болезни близкого у родственников больных с аддиктивными расстройствами: методические рекомендации // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. Сборник методических рекомендаций / сост. Н. В. Семенова, под общ. ред. Н. Г. Незнанова. Выпуск 4. СПб.: Изд.-полиграф. компания «КОСТА», 2021: 254–283.
14. Шишкова А. М., Бочаров В. В., Черная Ю. С. Оценка психометрических показателей методики «Уровень эмоционального выгорания родственников» (родительско-детский вариант) // Сибирский психологический журнал. 2022; 83: 141–165. doi: 10.17223/17267080/83/8.
15. Шишкова А. М., Бочаров В. В., Стрижицкая О. Ю., Вукс А. Я. Психометрические характеристики методики «Уровень эмоционального выгорания родственников» // Консульт

тативная психология и психотерапия. 2021; 29 (2): 100–118. doi: <https://doi.org/10.17759/crrp.2021290205>.

16. Шишкова А. М., Бочаров В. В. Эмоциональное выгорание родственников больных с химической зависимостью: методология и инструментарий оценки. СПб.: Нестор-История, 2021. 352 с.
17. Щербакова Е. М. Заболеваемость населения России, 2017–2018 годы // Демоскоп Weekly. 2019; 807–808. URL: <http://demoscope.ru/weekly/2019/0807/barom01.php>.
18. Эйдемиллер Э. Г., Добряков И. В., Никольская И. М. Семейный диагноз и семейная психотерапия. СПб.: Речь, 2003. 334 с.
19. Alves L., Monteiro D. Q., Bento S. R. et al. C.S. Burnout syndrome in informal caregivers of older adults with dementia: A systematic review // Dement. Neuropsychol. 2019; 13 (4): 415–421. doi: 10.1590/1980-57642018dn13-040008.
20. Barello S., Castiglioni C., Bonanomi A. et al. The Caregiving Health Engagement Scale (CHE-s): development and initial validation of a new questionnaire for measuring family caregiver engagement in healthcare // BMC Public Health. 2019; 19. Article number: 1562. <https://doi.org/10.1186/s12889-019-7743-8>.
21. Bradshaw S., Bem D., Shaw K. et al. Improving health, wellbeing and parenting skills in parents of children with special health care needs and medical complexity — a scoping review // BMC Pediatr. 2019; 19 (1). Article number: 301. doi: 10.1186/s12887-019-1648-7. PMID: 31470820; PMCID: PMC6716943.
22. Chang K. H., Horrocks S. Lived experiences of family caregivers of mentally ill relatives // J. Adv. Nursing. 2006; 53 (4): 435–443.
23. Cross A. J., Garip G., Sheffield D. The psychosocial impact of caregiving in dementia and quality of life: a systematic review and meta-synthesis of qualitative research // Psychology & Health. 2018; 33 (11): 1321–1342. URL: <http://hdl.handle.net/10545/623128> (дата обращения: 21.10.2021).
24. Freudenberger H. J. Staff burnout // J. Soc. Issues. 1974; 30: 159–165. URL: <https://doi.org/10.1111/j.1540-4560.1974.tb00706.x> (дата обращения: 29.08.2021).
25. Gérain P., Zech E. Does informal caregiving lead to parental burnout? Comparing parents having (or not) children with mental and physical issues // Frontiers of Psychology. 2018; 9. Article number: 884. URL: <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.00884> (дата обращения: 13.05.2023).
26. Hiyoshi A., Rostila M., Fall K. et al. Caregiving and changes in health-related behavior // Soc. Sci. Med. 2023; 322. Article number: 115830. doi: 10.1016/j.socscimed.2023.115830. PMID: 36930838.
27. Hoffmann R. L., Mitchell A. M. Caregiver Burden: Historical Development // Wiley Online Library. Nursing Forum. 1998; 33 (4): 5–12. doi: [10.1111/j.1744-6198.1998.tb00223.x](https://doi.org/10.1111/j.1744-6198.1998.tb00223.x).
28. Jiang H., Laslett A. M., Kuntsche S. et al. A multi-country analysis of informal caregiving due to others drinking // Drugs (Abingdon Engl). 2022; 29 (6): 702–711. doi: 10.1080/09687637.2021.1974342.
29. Lee J., Cagle J. G. Measures of financial burden for families dealing with serious illness: A systematic review and analysis // Palliat. Med. 2021; 35 (2): 280–294. doi: 10.1177/0269216320973161.
30. Maslach Burnout Inventory — Test Manual. 3rd ed. / ed. by C. Maslach, S. E. Jackson, M. P. Leiter. Palo Alto, CA: Consulting Psychologists Press, 1996. 52 p.
31. Raina P., O'Donnell M., Schwellnus H. et al. Caregiving process and caregiver burden: conceptual models to guide research and practice // BMC Pediatr. 2004; 4. Article number: 1. doi: 10.1186/1471-2431-4-1. PMID: 14723791; PMCID: PMC331415.
32. Saimaldaher Z. H., Wazqar D. Y. Relationships between caregiving stress, mental health and physical health in family caregivers of adult patients with cancer: implications for nursing practice // Scand. J. Caring Sciences. 2020; 34 (4): 889–898.

33. *Shishkova A. M., Bocharov V. V.* The Burnout Concept as a Theoretical Framework for Investigating the Caregiving Impact of Relatives of Patients with Addictive Disorders // *Psychol. Russ.* 2022; 15 (3): 111–132. doi: 10.11621/pir.2022.0307. PMID: 36699138; PMCID: PMC9833605.
34. *Treudley M. B.* Mental illness and family routines // *Mental Hygiene.* 1946; 30: 235–239.
35. World Health Organization. What is the evidence on effectiveness of empowerment to improve health? [WHO Regional Office for Europe's Health Evidence Network (HEN), February 2006]. Copenhagen, Denmark: WHO, 2006. 37 p.

Метод оценки семейного бремени родственников больных с тяжелыми психическими расстройствами

Н. Б. Лутова, О. В. Макаревич, М. А. Хобейш, М. Ю. Сорокин,
М. О. Бочарова, Е. С. Герасимчук

ВВЕДЕНИЕ

Вовлечение семьи больного и значимых для него лиц в процесс сопровождения лечения считается важным аспектом качественной клинической практики (The American Psychiatric Association Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia, 2021). Близкие пациента являются источником информации о развитии и проявлениях психического расстройства, что важно для диагностики заболевания, участвуют в организации контактов пациента с психиатрической службой и в уходе за больным. Однако успешность реализации продуктивного вовлечения родственников в процесс лечения и поддержки больного в значительной степени осложняется рядом негативных изменений внутри семьи, ассоциированных с развитием тяжелого психического расстройства у члена семьи. Среди этих изменений можно выделить искажение структуры семейной системы (Эйдемиллер Э. Г., Добряков И. В., Никольская И. М., 2007), увеличение нагрузки, усиление эмоциональной напряженности, которые способствуют формированию феномена «семейной обремененности» («семейного бремени») (Grandón P. et al., 2008). Значимость феномена семейного бремени заключается в том, что оно вызывает ряд негативных эффектов как у опекающих лиц, создавая психологические проблемы, ухудшая их психическое, соматическое здоровье и качество жизни, так и у опекаемых больных. За счет снижения ресурсов семьи формируется тенденция к ухудшению течения заболевания, тем самым замыкая «порочный круг» (Caqueo-Urizar A. et al., 2012; Lia J. et al., 2021; Dominguez-Martinez T. et al., 2017; Н. Б. Лутова, О. В. Макаревич, 2010).

Подходы к оценке семейной обремененности

Термин «бремя семьи» («семейная обремененность») впервые был введен М. В. Treudley (1946) и отражал ряд негативных последствий, связанных с появлением в семье индивида с тяжелым психическим заболеванием, необходимостью организации ухода за больным и, в связи с этим, необходимостью изменений в сложившемся образе жизни членов семьи.

В настоящее время под «семейным бременем» понимаются «все трудности и проблемы, с которыми сталкиваются семьи в результате чьей-либо болезни» (Sales E., 2003). Понятие «бремя семьи» не ограничивается объективными трудностями (финансовыми, временными, физическими, бытовыми), относящимися к осуществлению практической помощи больному, но включает и субъективные

факторы, связанные с эмоциональными трудностями и проблемами опекающих лиц (Carers U. K., 2003).

Учитывая значимость влияния семейного бремени на различные аспекты здоровья родственников и опекаемых ими пациентов, зарубежными исследователями разрабатывались различные методы для его диагностики.

В отечественной литературе (Гурович И. Я. с соавт., 2004) для оценки трудностей членов семей пациентов с психическими расстройствами приводятся два инструмента: Шкала нагрузки на опекуна и Опросник для оценки проблем, возникающих при уходе за больным родственником, разработанные австралийским университетом в Мельбурне и переведенные на русский язык. Однако, несмотря на описание их методологии, данных о дальнейшей валидизации и подтверждении психометрических свойств русскоязычных версий опубликовано не было. В обзоре Reine G. et al. (2003) приводятся данные о 16 разработанных инструментах, оценивающих различные реакции родственников в процессе ухода за болеющими членами семьи. При этом только три инструмента имели хотя бы частично подтвержденные психометрические характеристики: Шкала воспринимаемого семейного бремени (PFBS), Опросник для оценки вовлеченности (IEQ) и Перечень опыта ухода (ECI).

В настоящее время, по данным мировой литературы, надлежащими психометрическими свойствами обладают 3 инструмента, оценивающие как общую обремененность, так и ее объективный и субъективный компоненты: Полуструктурированное интервью для оценки семейного бремени в семьях пациентов с шизофренией (FBIS; Pai S., Karur R., 1981), Опросник нагрузки на опекуна (CGSQ) и Опросник бремени опекающего лица Зарит (ZBI). Два последних метода оценки из перечисленных были русифицированы, однако полноценных процедур валидизации не проходили (Brannan A. M. et al., 1997; Корень Е. В., Куприянова Т. А., 2012; Zarit S. H. et al., 1980; Гантман М. В., 2015).

Наиболее распространенным методом оценки семейного бремени в мировой практике является Опросник бремени ухаживающего лица Zarit (Zarit Burden Interview — ZBI), переведенный и адаптированный для носителей большинства языков (Breinbauer K. H. et al., 2009; Pazvantoglu O. et al., 2015; Yu Yu et al., 2018). Изначально разработанный Опросник обремененности опекающего лица Zarit демонстрировал высокий уровень согласованности при оценке общего балла (Кронбах $\alpha = 0,92$) (Hanzawa S. et al., 2013), но не расценивался в качестве дименсиональной шкалы. Дальнейшие исследования выявили факторную структуру, отражающую качественные (объективные и субъективные) характеристики семейного бремени. Количество факторов и их качественный состав значительно варьировали в зависимости от страны, характера выборки и методов статистической обработки (Ko K. T. et al., 2008; Tang B. et al., 2017; Ozlu A. et al., 2009; Lu L. et al., 2009).

Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости проведения процедур валидации для эффективного использования инструмента у русскоязычных респондентов, что даст возможность проводить корректные исследования феномена бремени семьи и сравнение с данными других исследований.

Показания к применению метода

- Родственники пациентов с расстройствами шизофренического спектра (РШС).
- Наличие у родственников пациентов с РШС психологических проблем, жалоб на ухудшение собственного психического или физического здоровья (симптомы тревоги, депрессии, обострение хронических соматических заболеваний и др.).
- Планирование широкого круга семейных психотерапевтических интервенций.

Противопоказания к применению метода

- Наличие у родственников тяжелой соматической или неврологической патологии, не позволяющей понять смысл формулировок опросника.

Методика применения

Цель метода: проведение количественной и качественной оценки семейного бремени в семьях пациентов с РШС. Получаемые с помощью опросника данные имеют высокую значимость для планирования сфокусированной поддержки семьи больных РШС: от информационной, инструментальной до медико-социальных мероприятий.

Способ реализуется следующим образом. Опекающее пациента лицо самостоятельно заполняет Опросник оценки семейной обремененности (ZBI), состоящий из 22 вопросов (приложение 1).

Методика допускает расчет как средних арифметических, так и «сырых» суммарных баллов для каждого фактора и общего суммарного балла опросника. Суммарный балл является результатом сложения всех выбранных респондентом значений по всем пунктам опросника. Выраженность и структуру семейной обремененности родственников, опекающих пациентов с РШС, оценивают при сопоставлении полученных результатов с усредненными для валидационной выборки значениями (приложение 2).

Ответы на вопросы кодируются по частоте встречаемости тех или иных переживаний за разные аспекты жизни, связанные с пациентом, его заболеванием и необходимостью сопровождать его в процессе терапии: от 0 (редко) до 4 (почти всегда) баллов.

Далее рассчитываются средние арифметические по отдельным выделенным факторам и суммарному баллу.

Первый фактор — «Восприятие дефицита ресурсов» (Ф1) описывает переживание недостаточности собственных ресурсов у опекающего лица (финансовых, физических, социальных), включает пункты опросника: **6, 10, 11, 12, 15, 16, 17.**

Второй фактор — «Взаимозависимость пациент/опекун» (Ф2) отображает переживания родственников, возникающие из-за недостатка автономности па-

циента, а также те ограничения, которые формируются у опекунов в связи с этой дефицитностью, включает пункты опросника: **1, 2, 8, 14, 18.**

Третий фактор — «Эмоциональное напряжение» (Ф3) отражает отрицательные эмоциональные реакции опекающих лиц, возникающие при организации помощи родственнику, включает пункты опросника: **3, 4, 5, 9, 13.**

Четвертый фактор — «Неопределенность» (Ф4) отражает переживания за будущее опекаемых лиц и непонимание родственниками своей роли в организации сопровождения больных, включает пункты опросника: **7, 19.**

Пятый фактор — «Самокритика к уходу и нагрузке» (Ф5) отображает критическую оценку объема и качества осуществляемого ухода, а также степени обремененности им, включает пункты опросника: **20, 21, 22.**

Общая интенсивность бремени (**суммарный балл опросника**) описывается путем вычисления суммарных средних и суммарных (сырых) значений, распределяется по 4 уровням выраженности: 0–1 (0–20) — минимальная; 1,1–2 (21–40) — слабая; 2,1–3 (41–60) — средняя; 3,1–4 (60–88) — высокая.

Данные апробации метода

Метод оценки семейной обремененности у лиц, опекающих пациентов с РШС, был валидизирован и использован в ФГБУ «НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева» Минздрава РФ.

Перевод, языковая и культурная адаптация опросника ZBI для русскоязычной популяции были выполнены компанией-разработчиком Мари.

Процедура валидации психометрических свойств оригинального опросника на русском языке проводилась в несколько этапов и более подробно отражена в приложениях 3, 4, 5, 6:

- оценка внутренней согласованности и интеркорреляции пунктов;
- эксплораторный факторный анализ для первичного выявления факторной структуры;
- оценка внешней валидности выделенных факторов (конвергентной и дискриминантной).

Финальная версия опросника ZBI содержит 22 пункта, сгруппированных в 5 субшкал, значения которых позволяют рассчитать общий балл семейной обремененности у лица, опекающего пациента с РШС.

Пример реализации метода

Пример № 1. Супруг, 44 года, опекающий пациентку А., 41 года с диагнозом F25, согласно МКБ-10, заполняя опросник метода оценки семейной обремененности ZBI, оценил степень частоты определенных переживаний в связи с необходимостью ухода за больной следующим образом: 1) –1, 2) –1, 3) –1, 4) –0, 5) –1, 6) –1, 7) –2, 8) –1, 9) –1, 10) –1, 11) –1, 12) –1, 13) –0, 14) –0, 15) –1, 16) –1, 17) –1, 18) –1, 19) –2, 20) –0, 21) –1, 22) –1.

Рассчитываем «сырые» баллы — (x) и средние арифметические (\bar{x}) для каждого фактора:

— Фактор 1 «Восприятие дефицита ресурсов» — пункты 6, 10, 11, 12, 15, 16, 17:

$$1 + 1 + 1 + 0 + 1 + 1 + 1 = 6/7 = 0,86$$

— Фактор 2 «Взаимозависимость пациент/опекун» — пункты 1, 2, 8, 14, 18:

$$1 + 1 + 1 + 0 + 1 = 4/5 = 0,8$$

— Фактор 3 «Эмоциональное напряжение» — пункты 3, 4, 5, 9, 13:

$$1 + 0 + 1 + 1 + 0 = 3/5 = 0,5$$

— Фактор 4 «Неопределенность» — пункты 7, 19: $2 + 2 = 4/2 = 2$

— Фактор 5 «Самокритика к уходу и нагрузке» — пункты 20, 21, 22:

$$0 + 1 + 1 = 2/3 = 0,67$$

Рассчитываем суммарный балл сложением «сырых» значений факторов:

$$\Phi 1 + \Phi 2 + \Phi 3 + \Phi 4 + \Phi 5 = 6 + 4 + 3 + 4 + 2 = 19$$

Интерпретация:

У респондента выявлена минимальная интенсивность общей семейной обремененности. Наибольший вклад в формирование выраженности семейного бремени вносит фактор «Неопределенность», который отражает тревожность за будущее болеющей супруги и в легкой степени выраженные опасения за недостаточность собственного участия в лечении.

Пример № 2. Респондент: сын, 38 лет, опекающий пациентку Б., 57 лет с диагнозом F22, согласно МКБ-10. Получены следующие данные опросника ZBI: 1) -1, 2) -1, 3) -2, 4) -2, 5) -2, 6) -2, 7) -3, 8) -1, 9) -2, 10) -2, 11) -1, 12) -1, 13) -0, 14) -3, 15) -0, 16) -0, 17) -2, 18) -2, 19) -3, 20) -3, 21) -2, 22) -1.

Рассчитываем «сырые» баллы — (x) и средние арифметические (\bar{x}) для каждого фактора:

— Фактор 1 «Восприятие дефицита ресурсов» — пункты 6, 10, 11, 12, 15, 16, 17:

$$2 + 2 + 1 + 1 + 0 + 0 + 2 = 8/7 = 1,15$$

— Фактор 2 «Взаимозависимость пациент/опекун» — пункты 1, 2, 8, 14, 18:

$$1 + 1 + 1 + 3 + 2 = 8/5 = 1,6$$

— Фактор 3 «Эмоциональное напряжение» — пункты 3, 4, 5, 9, 13:

$$2 + 2 + 2 + 2 + 0 = 8/5 = 1,6$$

— Фактор 4 «Неопределенность» — пункты 7, 19: $3 + 3 = 6/2 = 3$

— Фактор 5 «Самокритика к уходу и нагрузке» — пункты 20, 21, 22:

$$3 + 2 + 1 = 6/3 = 2$$

Рассчитываем суммарный балл сложением «сырых» значений факторов:

$$\Phi 1 + \Phi 2 + \Phi 3 + \Phi 4 + \Phi 5 = 8 + 8 + 8 + 6 + 6 = 36$$

Интерпретация:

Сын, опекающий болеющую мать, испытывает слабую интенсивность семейного бремени. Основными переживаниями являются тревога за возможный прогноз и недостаточное понимание собственной роли в сопровождении лечения

(фактор «Неопределенность»), а также ощущение, что оказываемая им помощь недостаточна (фактор «Самокритика к уходу и нагрузке»).

Наличие тревожных опасений средней интенсивности провоцирует ощущение собственной недостаточной эффективности в сопровождении лечения.

Пример № 3. Мать, 54 года, опекающая дочь Н., 33 лет с диагнозом F20, согласно МКБ-10. Полученные результаты опросника ZBI: 1) -4, 2) -3, 3) -4, 4) -4, 5) -1, 6) -1, 7) -3, 8) -4, 9) -1, 10) -1, 11) -3, 12) -1, 13) -1, 14) -1, 15) -2, 16) -3, 17) -3, 18) -4, 19) -3, 20) -2, 21) -3, 22) -2.

Рассчитываем «сырые» баллы — (x) и средние арифметические (\bar{x}) для каждого фактора:

— Фактор 1 «Восприятие дефицита ресурсов» — пункты **6, 10, 11, 12, 15, 16, 17:**

$$1 + 1 + 3 + 1 + 2 + 3 + 3 = 14/7 = 2$$

— Фактор 2 «Взаимозависимость пациент/опекун» — пункты **1, 2, 8, 14, 18:**

$$4 + 2 + 4 + 1 + 4 = 15/5 = 3$$

— Фактор 3 «Эмоциональное напряжение» — пункты **3, 4, 5, 9, 13:**

$$4 + 4 + 1 + 1 + 1 = 11/5 = 2,2$$

— Фактор 4 «Неопределенность» — пункты **7, 19:** $3 + 3 = 6/2 = 3$

— Фактор 5 «Самокритика к уходу и нагрузке» — пункты **20, 21, 22:**

$$2 + 3 + 2 = 7/3 = 2,33$$

Рассчитываем суммарный балл сложением «сырых» значений факторов:

$$\Phi_1 + \Phi_2 + \Phi_3 + \Phi_4 + \Phi_5 = 14 + 15 + 11 + 6 + 7 = 53$$

Интерпретация:

У обследованной матери пациентки выявлена средняя интенсивность общей семейной обремененности, наибольший вклад в формирование выраженности семейного бремени вносят факторы «Взаимозависимость пациент/опекун» и «Неопределенность». Полученное значение фактора «Взаимозависимость пациент/опекун» отражает симбиотические отношения в системе опекун/пациент, а выраженность значения по фактору «Неопределенность» указывает на наличие высокой тревожности за будущее болеющей дочери и непонимание того, как правильно помогать ей.

В данном случае мать пациентки склонна чрезмерно включаться в сопровождение больной, ограничивая ее автономность, что может приводить к нарушениям адаптации больной, формируя «выученную беспомощность».

Пример № 4. Мать, 61 год, опекающая сына А., 29 лет с диагнозом F20, согласно МКБ-10. Полученные данные опросника ZBI: 1) -3, 2) -3, 3) -3, 4) -3, 5) -2, 6) -3, 7) -3, 8) -2, 9) -3, 10) -3, 11) -3, 12) -3, 13) -4, 14) -3, 15) -4, 16) -3, 17) -3, 18) -3, 19) -3, 20) -3, 21) -2, 22) -3.

Рассчитываем «сырые» баллы — (x) и средние арифметические (\bar{x}) для каждого фактора:

— Фактор 1 «Восприятие дефицита ресурсов» — пункты **6, 10, 11, 12, 15, 16, 17:**

$$3 + 3 + 3 + 3 + 4 + 3 + 3 = 22/7 = 3,1$$

— Фактор 2 «Взаимозависимость пациент/опекун» — пункты **1, 2, 8, 14, 18**:

$$3 + 3 + 2 + 3 + 3 = 14/5 = 2,8$$

— Фактор 3 «Эмоциональное напряжение» — пункты **3, 4, 5, 9, 13**:

$$3 + 3 + 2 + 3 + 4 = 15/5 = 3$$

— Фактор 4 «Неопределенность» — пункты **7, 19**: $3 + 3 = 6/2 = 3$

— Фактор 5 «Самокритика к уходу и нагрузке» — пункты **20, 21, 22**:

$$3 + 2 + 3 = 8/3 = 2,7$$

Рассчитываем суммарный балл сложением «сырых» значений факторов:

$$\Phi 1 + \Phi 2 + \Phi 3 + \Phi 4 + \Phi 5 = 22 + 14 + 15 + 6 + 8 = 65$$

Интерпретация:

У матери пациента выявлена высокая выраженность общей семейной обремененности, наибольший вклад в формирование которой вносят факторы «Восприятие дефицита ресурсов», «Эмоциональное напряжение» и «Неопределенность». При этом ограниченность собственных ресурсов переживается наиболее интенсивно, достигая высоких значений.

Таким образом, мать пациента переживает недостаточность собственных возможностей (физических, временных, финансовых), что сопровождается выраженными негативными переживаниями и беспокойством за будущее опекаемого больного.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Результаты применения метода оценки семейной обремененности у лиц, опекающих больных с расстройствами шизофренического спектра, могут быть использованы для повышения эффективности психосоциальной помощи путем более точной количественной и качественной оценки семейной обремененности. Инструментальная оценка на основании самоотчетов родственников больных позволяет выявлять их переживания, провоцирующие искажение их включенности в процесс помощи пациенту и приводящие к ухудшению состояния как у опекающих, так и у опекаемых лиц. Диагностика особенностей семейной обремененности родственников позволит проводить психосоциальные интервенции дифференцированно, выявляя и корректируя дезадаптивную вовлеченность в помощь больному.

Литература

1. *Гантман М. В.* Депрессивные и когнитивные расстройства у лиц пожилого возраста, ухаживающих за пациентами с болезнью Альцгеймера: дис. ... канд. мед. наук. М., 2015. 171 с.
2. *Гурович И. Я., Шмуклер А. Б., Сторожакова Я. А.* Психосоциальная терапия и психосоциальная реабилитация в психиатрии. М.: ИД Медпрактика-М., 2004. 492 с.
3. *Корень Е. В., Куприянова Т. А.* Бремя семьи у детей и подростков с расстройствами шизофренического спектра // Социальная и клиническая психиатрия. 2012; 22 (4): 46–50.

4. *Лутова Н. Б., Макаревич О. В.* Влияние семьи на медикаментозный комплаенс больных шизофренией // *Обзорные психиатрии и медицинской психологии им. Бехтерева.* 2010; 2: 31–34.
5. *Лутова Н. Б., Макаревич О. В., Сорокин М. Ю., Хобейш М. А.* Определение психометрических свойств опросника ухаживающего лица Зарит (ZBI) у родственников с расстройствами шизофренического спектра в русскоязычной популяции // *Социальная и клиническая психиатрия.* 2023; 32 (1): 12–19.
6. *Эйдемиллер Э. Г., Добряков И. В., Никольская И. М.* Семейный диагноз и семейная психотерапия: учебное пособие для врачей и психологов. 2-е изд., испр. и доп. СПб.: Речь, 2007. 352 с.
7. The American Psychiatric Association: Practice Guideline for the Treatment of Patients with Schizophrenia / American Psychiatric Association. Arlington, 2021.
8. *Brannan A. M., Heflinger C. A., Bickman B.* The Caregiver Strain Questionnaire: Measuring impact on the family living with a child with serious emotional disturbance // *J. Emotional Behav. Dis.* 1997; 5: 212–222.
9. *Breinbauer K. H., Vásquez V. H., Mayanz S. S., Guerra C., Millán K. T.* Validación en Chile de la Escala de Sobrecarga del Cuidador de Zarit en sus versiones original y abreviada // *Rev. Médica Chile.* 2009; 137: 657–665.
10. *Caqueo-Urizar A., Gutierrez-Maldonado J., Ferrer-Garcia M., Fernandez-Davila P.* Quality of life of schizophrenia patients of Aymaran ethnic background in the north of Chile // *Revista de Psiquiatría y Salud Mental.* 2012; 5 (2): 121–126. doi: 10.1016/j.rpsm.2012.01.004.
11. *Carers U.K.* What is caring? Sales Family burden and quality of life // *Qual Life Res.* 2003; 12; Supl 1: 33–41. <https://www.carersuk.org/about-us/what-is-caring>.
12. *Domínguez-Martínez T., Medina-Pradas C., Kwapil T. R., Barrantes-Vidal N.* Relatives' expressed emotion, distress and attributions in clinical high-risk and recent onset of psychosis // *Psychiatry Research.* 2017; 247: 323–329. doi: 10.1016/j.psychres.2016.11.048.
13. *Grandón P., Jenaro C., Lemos S.* Primary caregivers of schizophrenia outpatients: Burden and predictor variables // *Psychiatry Research.* 2008; 158: 335–343. doi: 10.1016/j.psychres.2006.12.013.
14. *Hanzawa S., Bae J. K., Bae Y. J., Chae M. H., Tanaka H., Nakane H. et al.* Psychological impact on caregivers traumatized by the violent behavior of family member with schizophrenia // *Asian Journal of Psychiatry.* 2013; 6 (1): 46–51.
15. *Ko K. T., Yip P. K., Liu S. I. et al.* Chinese version of the zarit caregiver burden interview: a validation study // *Am. J. Geriatr. Psychiatry.* 2008; 16: 513–518.
16. *Lia J., Izzatul F., Indah A.* The Importance of Family Support in Successful Treatment of Schizophrenic Patient // *J. Psikiatri Surabaya.* 2021; 10 (2): 83–91. doi: 10.20473/jps.v10i2.26453.
17. *Lu L., Wang L., Yang X., et al.* Zarit caregiver burden interview: development, reliability and validity of the Chinese version // *Psychiatry Clin. Neurosci.* 2009; 63: 730–734.
18. *Ozlu A., Yildiz M., Aker T.* A Reliability and Validity Study on the Zarit Caregiver Burden Scale // *Archives of Neuropsychiatry.* 2009; 46: 38–42.
19. *Pai S., Kapur R.* The Burden on the Family of a Psychiatric Patient: Development of an Interview Schedule // *The British Journal of Psychiatry.* 1981; 138 (4), 332–335. doi: 10.1192/bjp.138.4.332.
20. *Pazvantoglu O., Sarisoy G., Boke O., Aker A. A., Ozturan D. D., Unverdi E.* The Dimensions of Caregiver Burden in Schizophrenia: The Role of Patient Functionality // *Dusunen Adam. The Journal of Psychiatry and Neurological Sciences.* 2014; 1 (27): 53–60. doi: 10.5350/DAJPN2014270107.
21. *Reine G., Lancon C., Simeoni M. C., Duplan S., Auquier P.* La charge des aidants naturels de patients schizophrènes: revue critique des instruments d'évaluation [Caregiver burden in

- relatives of persons with schizophrenia: an overview of measure instruments] // *Encephale*. 2003; 29 (2): 137–147. PMID: 14567165.
22. *Sales E.* Family burden and quality of life // *Qual. Life Res.* 2003; 12; Supl 1: 33–41.
 23. *Tang B., Yu Y., Liu Z. et al.* Factor analyses of the Chinese Zarit Burden Interview among caregivers of patients with schizophrenia in a rural Chinese community // *BMJ Open*. 2017; 7: e015621. doi: 10.1136/bmjopen-2016-015621.
 24. *Treudley M. B.* Mental illness and family routines // *Mental Hygiene*. 1946; 15: 407–418.
 25. *Yu Yu, Zi-wei Liu, Wei Zhou et al.* Assessment of Burden Among Family Caregivers of Schizophrenia: Psychometric Testing for Short-Form Zarit Burden Interviews // *Front. Psychol.* 2018; 9. Art. 2539: 11.
 26. *Zarit S. H., Reever K. E., Bach-Peterson J.* Relatives of the impaired elderly: correlates of feelings of burden // *Gerontologist*. 1980; 20: 649–655.

Список сокращений

РШС — расстройства шизофренического спектра

ШМК — шкала медикаментозного комплайенса

ZBI — Опросник оценки семейной обремененности

SCL-90 — Опросник выраженности психопатологической симптоматики

SF-36 — Опросник оценки качества жизни

ПРИЛОЖЕНИЯ

Приложение 1

Опросник обремененности опекающего лица Зарит (Zarit Burden Interview, ZBI).

Опросник состоит из 22 вопросов, сгруппированных в 5 субшкал, описывающих определенные аспекты (факторы) переживания семейного бремени: восприятие дефицита ресурсов, взаимозависимость пациент/опекун, эмоциональное напряжение, неопределенность, самокритику. Степень интенсивности переживаний описываемых аспектов оценивается по ответам респондента на вопросы о частоте отдельных переживаний с применением пятибалльной шкалы Лайкерта: от 0 (никогда) до 4 баллов (почти всегда).

Инструкция. Прочитайте каждое утверждение и оцените его в зависимости от того, как часто оно применимо к вашему случаю: от 0 (никогда) до 4 (почти всегда).

	Никогда 0	Редко 1	Иногда 2	Часто 3	Почти всегда 4
1. У вас возникает ощущение, что близкий требует от вас большей помощи, чем это необходимо?					
2. У вас возникает ощущение, что у вас не хватает времени на себя из-за того, что вы тратите время на вашего родственника?					
3. Вы испытываете стресс из-за того, что вынуждены совмещать уход за вашим родственником с другими делами дома и на работе?					
4. Вы испытываете неловкость за поведение больного?					
5. Вы злитесь, когда находитесь с вашим родственником?					
6. У вас возникает ощущение, что ваш родственник негативно влияет на ваши отношения с другими членами семьи или друзьями?					
7. Вы переживаете по поводу того, что ожидает вашего родственника в будущем?					
8. У вас возникает ощущение, что ваш родственник зависит от вас?					
9. Вы испытываете нервное напряжение, когда находитесь с вашим родственником?					
10. У вас возникает ощущение, что состояние вашего здоровья ухудшилось из-за того, что вы ухаживаете за своим родственником?					

	Никогда 0	Редко 1	Иногда 2	Часто 3	Почти всегда 4
11. У вас возникает ощущение, что из-за вашего родственника вам не хватает уединенности?					
12. У вас возникает ощущение, что из-за того, что вы ухаживаете за вашим родственником, пострадала ваша общественная жизнь?					
13. Вы испытываете неловкость за вашего родственника перед гостями?					
14. У вас возникает ощущение, что ваш родственник ожидает, что вы будете заботиться о нем, как будто вы единственный человек, на которого он может положиться?					
15. У вас возникает ощущение, что, если учесть ваши прочие расходы, у вас недостаточно денег, чтобы ухаживать за вашим родственником?					
16. У вас возникает ощущение, что скоро вы будете не в состоянии ухаживать за вашим родственником?					
17. У вас возникает ощущение, что вы утратили контроль над собственной жизнью, с тех пор как ваш родственник заболел?					
18. Вам бы хотелось оставить вашего родственника на попечение кому-нибудь другому?					
19. У вас возникает ощущение, что вы не вполне понимаете, как правильно ухаживать за вашим родственником?					
20. У вас возникает ощущение, что вы мало делаете для вашего родственника?					
21. У вас возникает ощущение, что вы недостаточно хорошо ухаживаете за вашим родственником?					
22. В целом, насколько вас обременяет уход за вашим родственником?					

Ключ к опроснику:

Первый фактор «Восприятие дефицита ресурсов» (Ф1): 6, 10, 11, 12, 15, 16,

17.

Второй фактор «Взаимозависимость пациент/опекун» (Ф2): 1, 2, 8, 14, 18.

Третий фактор «Эмоциональное напряжение» (Ф3): 3, 4, 5, 9, 13.

Четвертый фактор «Неопределенность» (Ф4): 7, 19.

Пятый фактор «Самокритика к уходу и нагрузке» (Ф5): 20, 21, 22.

Таблица 1

Меры центральных разделов опросника ZBI (эталонные)

Компоненты опросника	Среднее арифметическое	SD	Медиана	Межквартильный интервал
Фактор 1	2	0,9	2	1,2–2,8
Фактор 2	2,1	0,7	2,2	1,5–2,7
Фактор 3	2	0,9	2	1,3–2,8
Фактор 4	2,5	0,7	2,5	2–3
Фактор 5	1,8	0,7	2	1,3–2,3
Суммарный балл (сырые значения)	41,7	14,7	42	31,8–54

Таблица 2

Оценка внутренней согласованности опросника оценки бремени опекающего лица (ZBI)

Разделы опросника	Коэффициент альфа Кронбаха
Фактор 1 (7 вопросов)	0,9
Фактор 2 (5 вопросов)	0,8
Фактор 3 (5 вопросов)	0,8
Фактор 4 (2 вопроса)	0,6
Фактор 5 (3 вопроса)	0,7
Общий показатель для опросника	0,93

Таблица 3

Интеркорреляция факторов опросника обремененности Зарит (ZBI) (* $p \leq 0,05$), высокими считались связи в 0,7 и более

	Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5
Ф1	1				
Ф2	0,655*	1			
Ф3	0,198	0,573*	1		
Ф4	0,129	0,330*	0,102	1	
Ф5	0,433*	0,331*	0,219*	0,360*	1
Суммарный балл	0,944*	0,923*	0,892*	0,714*	0,715*

Результаты эксплораторного факторного анализа на этапе разработки
Критерий сферичности Бартлетта 2440,5, $p = 0,000$

Таблица 4

Факторная структура по результатам вращения Varimax с собственными значениями по критерию Кайзера более 0,99 (Eigenvalues)

Вопросы опросника ZBI, оригинальная нумерация	Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5
12. У вас возникает ощущение, что из-за того, что вы ухаживаете за вашим родственником, пострадала ваша общественная жизнь?	,817	,085	,154	,123	,154
11. У вас возникает ощущение, что из-за вашего родственника вам не хватает уединенности?	,804	,206	,105	,083	,289
6. У вас возникает ощущение, что ваш родственник негативно влияет на ваши отношения с другими членами семьи или друзьями?	,649	,269	,032	,157	,428
10. У вас возникает ощущение, что состояние вашего здоровья ухудшилось из-за того, что вы ухаживаете за своим родственником?	,582	,243	,241	,307	,348
17. У вас возникает ощущение, что вы утратили контроль над собственной жизнью, с тех пор как ваш родственник заболел?	,569	,246	,156	,509	,092
16. У вас возникает ощущение, что скоро вы будете не в состоянии ухаживать за вашим родственником?	,509	,195	,184	,369	,396
15. У вас возникает ощущение, что, если учесть ваши прочие расходы, у вас недостаточно денег, чтобы ухаживать за вашим родственником?	,447	,305	,433	,351	,122
8. У вас возникает ощущение, что ваш родственник зависит от вас?	,174	,788	,075	,161	,062
14. У вас возникает ощущение, что ваш родственник ожидает, что вы будете заботиться о нем, как будто вы единственный человек, на которого он может положиться?	,177	,741	,126	,221	,226
18. Вам бы хотелось оставить вашего родственника на попечение кому-нибудь другому?	,428	,653	,030	,140	,038
2. У вас возникает ощущение, что у вас не хватает времени на себя из-за того, что вы тратите время на вашего родственника?	,433	,619	,233	,212	,059
1. У вас возникает ощущение, что близкий требует от вас большей помощи, чем это необходимо?	,510	,535	,218	,107	,241
4. Вы испытываете неловкость за поведение больного?	,233	,137	,820	,180	,160
13. Вы испытываете неловкость за вашего родственника перед гостями?	,057	,308	,653	,021	,320
5. Вы злитесь, когда находитесь с вашим родственником?	,433	,107	,566	-,119	,374

Вопросы опросника ZBI, оригинальная нумерация	Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5
9. Вы испытываете нервное напряжение, когда находитесь с вашим родственником?	,477	,287	,494	,275	,173
3. Вы испытываете стресс из-за того, что вынуждены совмещать уход за вашим родственником с другими делами дома и на работе?	,411	,162	,430	,399	,269
7. Вы переживаете по поводу того, что ожидает вашего родственника в будущем?	-,025	,271	-,029	,830	,201
19. У вас возникает ощущение, что вы не вполне понимаете, как правильно ухаживать за вашим родственником?	,479	,084	,145	,586	,041
20. У вас возникает ощущение, что вы мало делаете для вашего родственника?	,094	,155	,068	,001	,890
21. У вас возникает ощущение, что вы недостаточно хорошо ухаживаете за вашим родственником?	,178	,041	,103	,063	,874
22. В целом, насколько вас обременяет уход за вашим родственником?	,405	,202	,305	,274	,581
Значения собственных чисел (Eigenvalue)	9,62	2,05	1,54	1,27	1,12
Процент объясненной вариабельности (%)	48,6	7,2	5,5	4,3	3,8

Приложение 6

Данные по внешней валидности конвергентной и дискриминантной.
Оценка конвергентной валидности представлена в таблицах 5–6.

Таблица 5

Корреляционный анализ показателей опросников Зарит (Zarit Burden Interview — ZBI) и выраженности психопатологической симптоматики (SCL-90-R) у родственников больных РШС (* $p \leq 0,05$)

ZBI		Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5	Сумма
SCL-90	SOM	0,48*	0,45*	0,34*	0,35*	0,39*	0,48*
	O-C	0,48*	0,38*	0,37*	0,40*	0,36*	0,40*
	INT	0,37*	0,29	0,30*	0,37*	0,35*	0,34*
	DEP	0,45*	0,40*	0,37*	0,32*	0,42*	0,44*
	ANX	0,34*	0,31*	0,19	0,29	0,34*	0,34*
	HOS	0,38*	0,30	0,32*	0,33*	0,33*	0,36*
	PHOB	0,34*	0,32*	0,20	0,28	0,30*	0,34*
	PAR	0,23	0,22	0,19	0,13	0,32*	0,26
	PSY	0,21	0,12	0,10	0,23	0,31*	0,21
	DOP	0,30	0,26	0,26	0,30	0,41*	0,31*
GSI	0,49*	0,42*	0,37*	0,41*	0,48*	0,47*	

Выявлены множественные корреляции средней интенсивности между большинством изучаемых параметров. Наименьшее количество достоверных корреляций параметры ZBI имели с субшкалами PHU и PAR, и только взаимосвязь фактора «Самокритика» с этими субшкалами достигала средней интенсивности ($r=0,32$, $r=0,31$, соответственно; $p \leq 0,05$). Наибольшее количество взаимосвязей средней интенсивности с показателями SCL-90 было характерно для фактора «Восприятие дефицита нагрузки» (от $r=0,34$ до $r=0,49$; $p \leq 0,05$). Таким образом, ожидаемо, полученные данные о наличии взаимосвязей между параметрами ZBI и SCL-90 демонстрируют вероятность ухудшения психоэмоционального состояния родственников при усилении семейной обремененности.

Таблица 6

Корреляционный анализ показателей опросников Зарит (Zarit Burden Interview — ZBI) и оценки качества жизни (SF-36) у родственников больных РШС (* $p \leq 0,05$)

ZBI		Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5	Сумма
SF-36	PF	-0,19*	-0,16*	-0,11	-0,25*	-0,19*	-0,21*
	RPC	-0,14	-0,18*	-0,13	-0,14	-0,20*	-0,18*
	BP	0,33*	0,46*	0,40*	0,27*	0,31*	0,42*
	GH	-0,15*	-0,08	-0,13	-0,12	-0,04	-0,12
	VT	-0,33*	-0,40*	-0,39*	-0,20	-0,22*	0,35*
	SF	-0,30*	-0,44*	-0,32*	-0,23*	-0,30*	-0,34*
	RE	-0,24*	-0,32*	-0,42*	-0,37*	-0,31*	-0,36*
	MH	-0,53*	-0,52*	-0,49*	-0,33*	-0,33*	-0,50*

В большинстве случаев факторы обремененности имели отрицательные взаимосвязи, от низкой до умеренной интенсивности, с параметрами опросника SF-36, за исключением показателя «Интенсивность боли» (BP), с которым были обнаружены положительные корреляционные взаимосвязи. Наибольшую интенсивность отрицательных связей с факторами ZBI показал параметр опросника SF-36 «Психическое здоровье» (MH) (от $r=-0,33$ до $r=-0,53$; $p \leq 0,05$). Наименьшую — показатель «Общее состояние здоровья» (GH) (SF-36) ($r=-0,15$; $p \leq 0,05$). Наибольшее количество интенсивных отрицательных связей с параметрами опросника SF-36 (7 из 8 показателей: от $r=-0,16$ до $r=-0,52$; $p \leq 0,05$) было характерно для фактора ZBI «Взаимозависимость пациент/опекун». Таким образом, выраженная семейная обремененность лиц, опекающих пациентов с РШС, оказалась ожидаемо связанной с параметрами качества жизни.

Оценка дискриминантной валидности представлена в таблице 7.

**Взаимосвязи показателей опросника ZBI с факторами шкалы
медикаментозного комплаенса (* $p \leq 0,05$, ** $p \leq 0,01$)**

ZBI		Ф1	Ф2	Ф3	Ф4	Ф5	Сумма
ШМК	Отношение к медикации	-0,32*	-0,37*	-0,29*			-0,32*
	Факторы, связанные с пациентом						
	Факторы, связанные с близким окружением	-0,33*	-0,36**				-0,37*
	Факторы, связанные с врачом						
	Сумма	-0,42*	-0,4*				-0,45**

Выявлено нарастание обремененности как по суммарному показателю, так и по факторам Ф1 и Ф2, ассоциированное с ухудшением общего балла медикаментозного комплаенса у пациентов (от $r = -0,4$ до $r = -0,45$; $p \leq 0,05$). Общий балл ZBI и факторы Ф1, Ф2, Ф3 Опросника обремененности опекающих лиц также продемонстрировали наличие отрицательных средних по силе корреляций с отдельными подсистемами медикаментозного комплаенса: «Отношением к медикации» и «Факторами, связанными с ближайшим окружением пациента» (от $r = -0,29$ до $r = -0,37$; $p \leq 0,05$). Полное отсутствие корреляций между показателями ZBI и факторами ШМК, связанными с параметрами пациентов и с врачебным наблюдением, свидетельствует о полной независимости этих переменных и избирательной чувствительности параметров опросника семейной обремененности.

Фармакометаболизм вальпроевой кислоты

Р. Ф. Насырова, Н. А. Шнайдер, В. В. Гречкина, Е. Э. Вайман

ВВЕДЕНИЕ

Вальпроевая кислота (ВК) — это производное жирной кислоты, первоначально синтезированное в 1881 г. Беверли С. Бертон. В течение почти столетия она использовалась в качестве популярного органического растворителя в промышленности и фармацевтике [1].

В 1963 г. Джордж Карраз сделал неожиданное открытие, исследуя противосудорожные эффекты аллина, обнаружив, что все образцы, растворенные в ВК, имели одинаковую степень антиэпилептической активности. ВК (Депакин) была впервые одобрена Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA) США в 1978 г. В последующие годы вальпроаты начали использоваться при многих неврологических заболеваниях и психических расстройствах, в том числе: эпилепсии; биполярном аффективном расстройстве; мигрени; нейропатической боли; шизофрении; зависимость от употребления алкоголя, а также для снижения аддиктивного поведения и детоксикации после приема наркотических веществ (например, метамfetамина); компульсивном сексуальном поведении; вирусной инфекции, вызванной вирусом иммунодефицита человека; прогрессирующей мышечной дистрофии Дюшенна. Кроме того, ВК имеет дополнительные показания в качестве компонента модифицирующей терапии массивных опухолей из-за ее онкостатического эффекта [1].

Как правило, для большинства вышеупомянутых расстройств использование ее является хроническим. Это требует поддержания оптимального баланса между эффективностью препарата и его безопасностью. Этот баланс зависит от генетически детерминированных особенностей метаболизма и транспорта ВК в организме человека, дозы и продолжительности приема ВК. С точки зрения фармакометаболизма метаболиты ВК представляют большой интерес, поскольку они могут иметь как ожидаемый терапевтический эффект, так и прогнозируемые или неожиданные токсические эффекты. Таким образом, токсичные метаболиты ВК могут привести к увеличению тяжести неврологических заболеваний и психических расстройств, врожденным порокам развития плода, дисфункции нейроэндокринной системы и нарушению гематопоеза [1].

Процесс образования токсичных метаболитических продуктов называется «токсификацией», а продукты биотрансформации с высокой токсичностью называются токсичными метаболитами. В некоторых случаях токсичный метаболит ВК представляет собой нестабильное соединение, которое претерпевает дальнейшие преобразования в организме человека. Его также называют промежуточным или реактивным (или активным) метаболитом. Реактивные метаболиты ВК наносят ущерб биосистемам на молекулярном уровне [1].

Общим свойством почти всех реактивных метаболитов является их электрический дефицит, то есть высокая электрофильность. Реактивные токсичные метаболиты ВК могут взаимодействовать с богатыми электроном (нуклеофильными) молекулами, повреждая их. Эти нуклеофильные молекулы включают клеточные макромолекулы, структура которых включает большое количество атомов кислорода, азота и серы. Это, прежде всего, белки, дезоксирибонуклеиновая (ДНК) и рибонуклеиновая кислота (РНК). Реактивные метаболиты ВК либо прикрепляются к нуклеофильным молекулам, образуя ковалентные связи с ними, либо вызывают их окисление. В обоих случаях структура макромолекул нарушена, и поэтому их функции также нарушены. Биоактивация не всегда сопровождается повреждением биосубстрата, так как процессы детоксикации и репарации происходят одновременно в организме человека. Интенсивность этих двух процессов может быть достаточной для компенсации ущерба, связанного с образованием реактивных токсичных метаболитов ВК. Однако при использовании высоких доз ВК и/или хронической фармакотерапии защитные механизмы организма человека могут выйти из строя, что приведет к развитию серьезных нежелательных реакций (НР), вызванных ВК [1, 2].

Несмотря на то, что применение комплексного (фармакогеномика + фармакометабомика) подхода к психофармакотерапии имеет в мире значительный прогресс за последнее десятилетие, большинство исследователей и клиницистов по-прежнему сосредоточены на использовании только одного -омического метода в реальной клинической практике при назначении препаратов ВК без оценки потенциального вклада различных -омиков с потенциальными новыми идеями мультиомики, которая могла бы обеспечить такой новый персонализированный подход. Например, фармакогенетика, фокусирующаяся на отдельных генах и их влиянии на ожидаемый лекарственный ответ на ВК и другие препараты, а также на оценке индивидуального (персонализированного) риска НР, вызванных ВК, превратилась в фармакогеномику с использованием генома при исследованиях клинических фенотипов лекарственных средств [1, 2, 3].

Таким образом, фармакогеномика и фармакометабомика могут быть наиболее важными источниками для оценки межиндивидуальных различий фармакокинетики ВК и ее метаболитов. Оптимизация дозировок вальпроатов, основанная на результатах фармакогенетического и фармакометаболического тестирования, играет важную роль в современной психофармакотерапии, поэтому изучение генетических биомаркеров, влияющих на фармакокинетику ВК, может способствовать разработке новой персонализированной стратегии назначения вальпроатов пациентам с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами путем достижения баланса эффективности и безопасности терапии, основанной на фармакогенетически-информированной фармакометабомике [1].

ФАРМАКОМЕТАБОЛОМИКА

Метабономика — это изучение всех малых молекулярных метаболитов, присутствующих в клетках, тканях или органах. Эти малые молекулы являются промежуточными и/или конечными продуктами клеточных процессов и могут отражать фармакометаболический фенотип, который регулируется взаимодействием между генотипом и другими факторами окружающей среды, включая диету, лекарственные средства, время суток, образ жизни и микробиом кишечника. В этом отношении фармакометаболический подход обеспечивает полный обзор метаболического состояния человека, принимающего лекарственные средства, который невозможно получить на основе транскриптомики и протеомики [1].

Фармакометабономика — это наука, которая занимается количественной оценкой и анализом метаболитов, производимых организмом, путем прямого измерения метаболитов в биологических жидкостях человека для предсказания и оценки метаболизма фармацевтических соединений и лучшего понимания фармакокинетического профиля лекарственных средств. Фармакометабономика также изучает методы измерения уровня метаболитов после введения фармацевтического соединения с целью мониторинга влияния соединения на определенные метаболические пути для понимания механизмов действия лекарственных средств на метаболизм и пути, которые участвуют в изменении ответа на лечение, для разработки новых стратегий персонализированного подхода к терапии неврологических заболеваний, психических расстройств и болезней зависимости, а также других заболеваний человека [1].

МЕТАБОЛИЗМ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Основным органом метаболизма ВК в организме человека является печень, в основном из-за разнообразия и высокой активности ферментов биотрансформации. Несмотря на доминирующую роль печени в метаболизме ВК, другие органы также принимают участие в этом процессе. Почки и легкие содержат ферменты I и II фаз метаболизма ВК. Кроме того, некоторые из этих ферментов также экспрессируются в головном мозге. Роль почек особенно велика, потому что этот орган имеет специфическую систему захвата и катаболизма продуктов спяжения ВК, образующихся в печени. Активность других органов, таких как головной мозг, кровь, кишечник, селезенка, мышечная ткань и плацента, намного ниже. Однако генетически определенный уровень экспрессии и функциональная активность ферментов, катализирующих процессы биотрансформации ВК в этих органах и тканях человека, будут играть ключевую роль в развитии ВК-индуцированных НР с системным и локальным повышением реактивных токсичных метаболитов ВК. В процессе внепеченочного метаболизма ВК могут образовываться соединения (молекулы), как похожие на продукты печеночного происхождения, так и отличные от них. В некоторых случаях внепеченочный метаболизм может активировать метаболиты ВК, образующиеся в печени.

Метаболизм ВК сложен и продолжает изучаться. Известные пути метаболизма ВК включают: β -окисление в цикле трикарбоновой кислоты (ацетилирование); окисление с участием изоферментов цитохрома Р-450 (Р-окисление); глюкуронидацию. Сложный метаболизм ВК объясняет разнообразие ее активных и неактивных метаболитов, которые оказывают терапевтическое, нейтральное или токсическое действие. Известно, что некоторые активные метаболиты ВК могут иметь более сильный клинический эффект, чем сама ВК [1].

Р-окисление

Многочисленные исследования показали, что изоферменты цитохрома человека Р450 (СУР) играют решающую роль в метаболизме ВК. Ключевая СУР-опосредованная ветвь пути ВК производит метаболиты 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК через изоферменты СУР2С9, СУР2В6 и СУР2А6 цитохрома Р450 печени. Использование селективного ингибитора изофермента СУР2С9, сульфафеназола, может значительно уменьшить образование этих трех метаболитов; однако сульфафеназол, скорее всего, является катализатором образования 4-ене-ВК, а не 4-гидрокси-ВК или 5-гидрокси-ВК. Изоферменты СУР2А6 и СУР2В6 вместе обеспечивают образование 20–25% 4-ене-ВК, 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК. Кроме того, изофермент СУР2А6 опосредует окисление ВК до 3-гидрокси-ВК, а использование кумарина, мощного ингибитора СУР2А6, значительно снижает образование 3-гидрокси-ВК в микросомах печени человека.

Анализ метаболизма ВК (1 нМ) *in vitro* показал, что распространенный (дикий) однонуклеотидный вариант (ОНВ) СУР2С9*1 гена СУР2С9, кодирующий полнофункциональный изофермент СУР2С9, связан с активным процессом 4-гидроксилирования и 5-гидроксилирования ВК на 75–80%. Напротив, изофермент СУР2А6 вносит около 50% в процесс 3-гидроксилирования ВК. Роль изоферментов СУР2А6 и СУР2В6 в окислительном метаболизме ВК варьируется в зависимости от каталитической способности этих изоферментов в микросомах печени человека.

Носительство низкофункциональных (или нефункциональных) и высокофункциональных ОНВ в генах СУР2А6, СУР2В6 и СУР2С9 может частично объяснить межиндивидуальную изменчивость метаболизма ВК в организме человека. Таким образом, пациенты с гетерозиготными или гомозиготными генотипами СУР2А6*4/*4 (делеция гена СУР2А6), известные как медленные метаболизаторы (ММ), имели более высокие концентрации ВК в плазме, чем быстрые метаболизаторы (БМ), гомозиготные носители полнофункционального аллеля. Другие ОНВ могут оказывать различное влияние на концентрации ВК и ее метаболитов в плазме, например: носители высокофункционального аллеля СУР2В6*4 (rs2279343; 785A>G), известные как сверхбыстрые метаболизаторы (СБМ), имели более высокую активность изофермента СУР2В6 по сравнению с носителями распространенного варианта дикого типа, хотя экспрессия белка была немного снижена у пациентов с фенотипом СБМ. Напротив, пациенты с фенотипом ММ, которые являются носителями нефункциональных ОНВ гена СУР2В6 (rs3745274,

516G>T; rs2279343, 785A>G), имели более высокую концентрацию ВК в плазме крови по сравнению с пациентами с фенотипом распространенный метаболитор (РМ).

Пациенты, гетерозиготные и гомозиготные носители аллелей *CYP2C9*3* (rs1057910; 1075A>C) и *CYP2C9*2* (rs1799853; 430C>T), имели повышенную концентрацию токсичных метаболитов ВК в плазме по сравнению с гомозиготными носителями аллеля *CYP2C9*1*. Было показано, что пожилые пациентки нуждаются в дозе ВРА, на 30–50% более низкой, для достижения терапевтической концентрации этого лекарственного средства по сравнению с молодыми мужчинами. Изучение фармакогенетического профиля *CYP2C9* у детей перед началом лечения позволяет оптимизировать дозу ВК и минимизировать воздействие неоптимальных или токсичных концентраций метаболитов ВК, тем самым сократив частоту НР, таких как гипераммонемия. Кроме того, носители генотипов *CYP2C9*3*, генотипов *CYP2A6*1/*4* и *CYP2A6*4/*4*, имеет повышенные гепатотоксические уровни 4-ен-ВК и/или 2,4-диен-ВК по сравнению с гомозиготными носителями аллеля «дикого типа» *CYP2A6*1/*1*. Низкофункциональные ОНВ в генах *CYP2C9* и *CYP2A6* являются факторами риска повышения уровня токсичных метаболитов ВК в плазме и увеличения риска гепатотоксичности до 7,50 и 5,13 раза соответственно. Таким образом, изучение низкофункциональных ОНВ в генах *CYP2C9* и *CYP2A6* перед лечением может предсказать или предотвратить серьезные НР, вызванные ВК.

Индивидуальная изменчивость аллелей в генах *CYP2A6*, *CYP2B6* и *CYP2C9* может объяснить значительную изменчивость фармакокинетики ВК и образование ее терапевтических и токсичных метаболитов у разных людей. Например, нефункциональные ОНВ *CYP2C9*2* и *CYP2C9*3* связаны со снижением метаболизма ВК, поэтому пациенты, которые гомозиготны для *CYP2C9*2* или *CYP2C9*3* или являются компаунд-гетерозиготными носителями (*CYP2C9*2/*3*), имеют фенотип ММ и демонстрируют значительное снижение Р-окисления ВК в микросомах печени. У пациентов с гомозиготным генотипом *CYP2C9*2/*2* и *CYP2C9*3/*3* более сниженная окислительная биотрансформация ВК в микросомах печени по сравнению с пациентами с компаунд-гетерозиготным генотипом *CYP2C9*2/*3*, это приводит к образованию токсичных метаболитов 4-ен-ВК, 4-гидрокси-ВК и 5-гидрокси-ВК. Таким образом, фармакогенетическое профилирование гена *CYP2C9* у пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами может помочь оптимизировать дозировку ВК и предотвратить развитие НР, включая ВК-индуцированный метаболический синдром.

Кроме того, *CYP2C19*2* (rs4244285; 681G>A) и *CYP2C19*3* (rs4986893; 636G>A) связаны с изменениями объема распределения и концентрации в плазме ВК и его метаболитов у пациентов с эпилепсией. Таким образом, носители высокофункционального варианта *CYP2C19*2* требуют более высоких доз ВК для достижения целевых терапевтических концентраций в плазме (450 мкг/мл), что указывает на то, что изофермент *CYP2C19* также участвует в метаболическом пути ВК. Носители варианта *CYP2C9*13* (rs72558187) не требуют корректировки дозы, так как

нет никакой корреляции между вариантом *CYP2C9*13* и концентрацией ВК в плазме. Среднее соотношение концентрации/дозы ВК значительно выше у пациентов с гетерозиготным генотипом *CYP2C19*1/*2* или компаунд-гетерозиготным генотипом *CYP2C19*2/*3*, чем у пациентов с гомозиготным генотипом *CYP2C19*1/*1*. Доза ВК должна быть уменьшена для пациентов с промежуточным метаболитатором (ПМ) и фенотипами ММ для достижения среднего терапевтического уровня ВК в крови у пациентов с генотипом РМ (*CYP2C19*1/*1* генотип).

Исследование свежееиспеченных гепатоцитов крыс показало, что ВК-индуцированный окислительный стресс и митохондриальная дисфункция предшествовали гепатотоксичности ВК. Кроме того, токсичные метаболиты ВК индуцировали гепатотоксичность, вызывая утечку лизосомных мембран, а также образование активных форм кислорода (АФК) в результате метаболической активации изофермента *CYP2E1*. Изофермент *CYP2E1* эффективен для производства АФК и является одним из самых мощных индукторов окислительного стресса в клетках. Образование ВК-индуцированных АФК может быть предотвращено ингибиторами *CYP2E1* (1-фенилимидазол). В этой связи необходимо изучить роль ОНВ гена *CYP2E1*, кодирующего этот изофермент, как потенциально важный генетический биомаркер нарушений обмена веществ, вызванных хронической терапией вальпроатами [1, 3, 4].

Глюкуронизация

Конъюгация с глюкуронидом (глюкуронизация) является преобладающим путем метаболизма и выведения ВК. Приблизительно 20–70% ВК выводится с мочой в виде глюкуронидных конъюгатов. Исследования конъюгации ВК-глюкуронида сосредоточены на нескольких генах семейств *UGT1A* и *UGT2B*, включая гены *UGT1A3*, *UGT1A4*, *UGT1A8*, *UGT1A9*, *UGT1A10* и *UGT2B15*, а также на наиболее изученных генах *UGT1A6* и *UGT2B7*. Показано, что низкофункциональные и нефункциональные ОНВ в *UGT* семейства гена могут влиять на дозировку и концентрацию ВК в плазме крови и могут быть напрямую связаны с повышением уровня в крови токсических метаболитов ВК и развитием НР. Исследование рекомбинантных ферментов и микросом печени человека на предмет влияния трех ОНВ (19T>G, 541A>G и 552A>C) в гене *UGT1A6* человека показало, что по сравнению с полнофункциональными ОНВ (*UGT1A6*1*) высокофункциональный ОНВ *UGT1A6*2* связан с 2-кратным увеличением активности глюкуронизации ВК.

Изучение монотерапии ВК и стабильного контроля эпилептических припадков у больных эпилепсией показало, что при носительстве ОНВ *UGT1A6*3* (rs6759892; 19T>G), *UGT1A6*5* (rs2070959; 541A>G) и *UGT1A6*9* (rs1105879; 552A>C) имело место снижение уровня терапевтических метаболитов ВК в крови. Эти пациенты нуждались в более высоких дозах ВК и имели более низкое отношение концентрации к дозе. У носителей высокофункциональных аллелей гена *UGT1A6* (19T>G, 552A>C и 541A>G) выявлена повышенная активность фермента *UGT1A6* по сравнению с гомозиготными носителями аллеля дикого типа и

носителями ОНВ 552A>C в гене *UGT1A6*, который имел более длительный период полураспада токсичных метаболитов ВК и более низкую скорость клиренса, что часто приводило к ВК-индуцированным НР, таким как атаксия, повреждение печени, метаболический синдром, тремор, галлюцинации, панкреатит и увеличение веса. Однако влияние этих ОНВ на метаболизм ВК и развитие НР трудно определить, поскольку были описаны изменения в метаболизме ВК либо при применении только ВК, либо в комбинации с карбамазепином. Например, у носителей *UGT1A3*5*, получавших в качестве монотерапии ВК, описано снижение концентрации активных терапевтических метаболитов ВК в плазме крови. Следовательно, гомозиготные и гетерозиготные носители аллеля *UGT1A3*5* нуждаются в более высоких дозах ВК для достижения терапевтического диапазона в плазме по данным терапевтического лекарственного мониторинга (ТЛМ) в диапазоне 50–100 мкг/мл.

Роль гена *UGT2B7* в метаболизме ВК хорошо изучена. Несколько ОНВ в этом гене играют важную роль в клиренсе токсичных метаболитов ВК. Однако, исследования ассоциации нескольких ОНВ, включая *UGT2B7*2* (802C>T; rs7439366), *UGT2B7*3* (211G>T; rs12233719) или *UGT2B7*4* (1192G>A; rs145725367), с уровнями терапевтических и токсических метаболитов ВК являются спорными. Носители гомозиготного и гетерозиготного генотипов (ТТ и СТ, соответственно) ОНВ *UGT2B7*2* имеют более низкие концентрации ВК в плазме по сравнению с носителями распространенного гомозиготного генотипа СС, что позволяет предположить, что носителям генотипов ТТ и СТ могут потребоваться более высокие дозы ВК. Кроме того, возраст пациентов положительно коррелирует с скорректированными концентрациями ВК в сыворотке у пациентов с детской эпилепсией. Таким образом, носителям *UGT1A3*5* требуется более высокая доза ВК для достижения референсного (терапевтического) коридора в плазме в диапазоне 50–100 мкг/мл. Кроме того, ОНВ в гене *UGT1A3* влияют на уровни терапевтических метаболитов ВК в плазме [1].

Ацетилирование

В цикл мочевины вовлечены пять ключевых ферментов, включая карбамоилфосфатсинтазу 1 (КФС), орнитинтранскарбамоилазу, аргининосукцинатсинтазу, аргининосукцинаталиазу и аргиназу 1. Другая N-ацетилглутаматсинтаза (N-АГС), экспрессируемая в митохондриях, также важна для функционирования цикла мочевины, так как он обеспечивает необходимый мутантный активатор N-ацетилглутаминовой кислоты. Исследование митохондрий печени крыс показало, что метаболит вальпроил-КоА ингибирует активность N-АГС, что приводит к накоплению аммиака. Таким образом, КФС является первым лимитирующим ферментом цикла мочевины, который ускоряет превращение аммония в карбамоилфосфат в печени. Нарушение регуляции функции КФС может быть результатом генетических изменений или эпигенетической регуляции при гепатоцеллюлярной карциноме. Поэтому можно предположить, что отсутствие КФС или снижение ее активности может быть в значительной степени связано с ВК-индуцированной

гипераммониемией. ОНВ 4217С>А гена *CPS1* приводит к превращению аминокислоты треонина в аспарагин, что коррелирует с низкой функциональной активностью фермента КФС. Было показано, что этот ОНВ является фактором риска ВК-индуцированной гипераммониемии и развития гипераммониемической энцефалопатии.

Кроме того, значительные нарушения митохондриального окисления токсичных метаболитов ВК наблюдаются у пациентов с ОНВ гена *POLG*, кодирующего ДНК-полимеразу гамма каталитическую субъединицу (*POLG*). Фермент *POLG* определяется как митохондриальная ДНК-полимераза, связанная с различными метаболическими нарушениями и моногенными наследственными заболеваниями, такими как синдром Альперса–Гуттенлохера, связанный с повышенным риском фатальной гепатотоксичности метаболитов ВК. Приблизительно у трети пациентов с синдромом Альперса–Гуттенлохера развивается печеночная недостаточность в течение 3 месяцев после начала приема препаратов ВК. Низкофункциональные ОНВ в гене *POLG* встречаются у 0,5% населения. Кроме того, хроническое введение препаратов ВК приводит к значительной гиперэкспрессии гена *POLG* и усилению митохондриального биогенеза за счет изменения экспрессии нескольких митохондриальных генов. Гетерозиготные мутации р.Q1236H и р.E1143G в гене *POLG1* связаны с ВК-индуцированной печеночной недостаточностью. Таким образом, фармакогенетическое тестирование (ФГТ) ОНВ и мутаций в гене *POLG* рекомендуется всем пациентам с подозрением на митохондриальное заболевание до начала лечения ВК. Кроме того, ФГТ полезно у всех пациентов с ВК-индуцированными НР, чтобы исключить их связь с носительством низкофункциональных (или нефункциональных) ОНВ в гене *POLG1*. Такой подход минимизирует риск развития печеночной недостаточности у пациентов, получающих вальпроаты [1, 5].

Белки-переносчики лекарственных средств играют важную роль в фармакокинетике ВК. Гиперэкспрессия белков-переносчиков лекарств от оттока также может регулироваться прегнановым X-рецептором. Среди них наиболее изученным переносчиком ВК является Р-гликопротеин (Р-gp) или белок множественной лекарственной устойчивости. Р-gp представляет собой летучий эффлюксный насос из головного мозга в кровь, который устраняет действие нескольких активных метаболитов ВК и является продуктом АТФ-связывающего гена подсемейства бета-члена 1 (*ABCB1*), также известного как ген 1 множественной лекарственной устойчивости (*MDR1*). Ген *ABCB1* является одним из наиболее важных генетических биомаркеров, влияющих на транспорт лекарств через гематоэнцефалический барьер (ГЭБ). Как *ABCB1*, экспрессия гена *ABCC2* выше в эндотелиальных клетках головного мозга пациентов с резистентностью к ВК. Известно, что ОНВ в гене *ABCB1* могут непосредственно влиять на поглощение ВК головным мозгом, а также на эффлюкс (отток) ВК из головного мозга в кровь. Гомозиготные минорные генотипы ТТ полиморфизмов G2677T и C3435T, а также гаплотипы ТТ, СТТ и ТТТ гена *ABCB1* достоверно ассоциированы с развитием терапевтической резистентности к ВК. При этом такие пациенты чаще имеют генотипы *ABCB1* 3435

СС и СТ. У таких пациентов снижены уровни терапевтических метаболитов ВК в плазме по сравнению с гомозиготным генотипом ТТ. У пациентов с височной эпилепсией была обнаружена ассоциация между терапевтической резистентностью к ВК и гаплотипом CGC, а также с генотипами СС или СТ двух ОНВ (rs1045642 и rs1128503) гена *ABCB1*. Результаты мета-анализа показали, что ОНВ G2677T>A гена *ABCB1* является генетическим биомаркером повышенного риска развития терапевтической резистентности к вальпроатам [1].

У пациентов с гетерозиготным (GSTM1/GSTM1-) и гомозиготным (GSTM1-/GSTT1-) генотипами было показано значительное повышение уровня γ -глутамилтрансферазы (ГГТ) при приеме ВК. Повышение активности фермента ГГТ у пациентов, получавших ВК, может быть связано с выведением печеночного глутатиона, который кодируется геном GSH, а также было представлено как ранний биомаркер окислительного стресса. Однако клиническая связь между уровнем ГГТ и ОНВ в гене GST и образованием токсичных метаболитов ВК остается неизвестной. В то же время была обнаружена ассоциация между гомозиготным генотипом Val/Val в гене СОД2 (супероксиддисмутаза 2) с повышением уровня аланиновой аминотрансферазы (OR = 3,5; p-value = 0,056), вызванным гепатотоксичными метаболитами ВК [1].

В дополнение к гепатотоксичности, метаболиты ВК также вызывают тератогенность путем даунрегуляции генов *IGF2R* (рецептор инсулиноподобного фактора роста 2), *RGS4* (регулятор сигнализации белков G 4), *COL6A3* (коллаген, тип VI, альфа 3), *EDNRB* (рецептор эндотелина B) и *KLF6* (Круерпель-подобный фактор 6), что было продемонстрировано на примере дефектов нервной трубки, вызванных ВК, в модели эмбрионов цыплят. Вариант 116C/G (rs226957) в промоторной области гена *XBPI* (X-Box Binding Protein 1) связан с повышенным ответом на активные метаболиты ВК; у пациентов, несущих минорный аллель G, при этом ожидаемый терапевтический ответ на ВК увеличивался [1].

Также было показано, что ОНВ rs1137101 гена *LEPR* (рецептор лептина), rs1800497 гена *ANKK1* (Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1) и rs10789038 гена *PRKAA2* (Protein Kinase AMP-Activated Catalytic Subunit Alpha 2) связаны с ВК-индуцированным увеличением веса. Назначение ВК пациентам с ожирением приводит к повышению уровня лептина в сыворотке крови по сравнению с пациентами без ожирения, но пока нет ответа на вопрос, какие метаболиты ВК вызывают эту НР. Однако известно, что ВК и ее активные токсичные метаболиты могут снижать экспрессию генов регуляторов клеточной пролиферации (*URG4/URGCP*) и *CCND1* (Циклин D1) и подавлять пролиферацию клеток нейробластомы — выведенной из человека линии клеток, используемой в научных исследованиях SHY5Y [1].

МЕТАБОЛИТЫ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Метаболит — это любое вещество, образующееся в процессе метаболизма (пищеварения или других химических процессов в организме). Кроме того,

термин «метаболит» относится к веществам, которые остаются (циркулируют в крови, накапливаются в органах и тканях, выводятся с мочой) после расщепления (метаболизма) лекарственных средств в организме.

Метаболиты ВК можно разделить на три группы: терапевтические, нейтральные и токсичные. Однако такую оценку следует считать условной, поскольку эффект метаболитов ВК будет зависеть от цели терапевтической стратегии при конкретном заболевании у конкретного пациента (индивида). Это важно помнить, поскольку один и тот же метаболит ВК может считаться как терапевтическим (например, при массивных опухолях и нейродегенеративных заболеваниях), так и токсическим (например, при врожденных пороках развития плода у женщин, принимающих ВК во время беременности) [1].

Терапевтические метаболиты

Терапевтические метаболиты ВК, определяемые в крови (сыворотке и плазме) и в моче, представлены в таблицах 1 и 2.

Таблица 1

Сывороточные и плазменные метаболиты вальпроевой кислоты [1]

Метаболит	HMDB	Клинический эффект
ВК-глюкуронид	0000901	Терапевтический Нейтральный
2-н-пропил-2-пентеновая кислота	0013902	Терапевтический
Вальпроил-КоА	0013115	Терапевтический
4-ене-ВК,	0013897	Терапевтический
2-ене-ВК	0013902	Терапевтический

Примечание: КоА — коэнзим А; HMDB — the Human Metabolome Database [<https://hmdb.ca/>]; ВК — вальпроевая кислота [6].

Таблица 2

Мочевые метаболиты вальпроевой кислоты [1]

Метаболит	HMDB	Клинический эффект
ВК-глюкуронид	0000901	Терапевтический Нейтральный
2-н-пропил-2-пентеновая кислота	0013902	Терапевтический
4-ене-ВК	0013897	Терапевтический
2-ене-ВК	0013902	Терапевтический

Примечание: КоА — коэнзим А; HMDB — the Human Metabolome Database [<https://hmdb.ca/>]; ВК — вальпроевая кислота [6].

Глюкуронид вальпроевой кислоты

Глюкуронид ВК является продуктом глюкуронирования ВК. Известно, что этот метаболит является основным метаболитом ВК, выводимым с мочой (30–50% дозы). С возрастом пациента уровень этого метаболита в крови не изменяется, несмотря на известное снижение массы печени.

2-н-пропил-2-пентеновая кислота

2-н-пропил-2-пентеновая кислота также известна как 2,4-диен ВК. Этот метаболит ВК образуется в организме путем глюкуронидации и обладает высоким противоэпилептическим потенциалом, сходным с ВК, но обладает низким терапевтическим потенциалом, что представляет несомненный клинический интерес.

Вальпроил-КоА

Вальпроил-КоА представляет собой терапевтический метаболит ВК, образующийся при метаболизме ВК в результате β -окисления (ацетилирования) в цикле Кребса. Ранее этот метаболит обнаруживали в клетках печени (гепатоцитах), но недавние исследования показали, что вальпроил-КоА может накапливаться в нейронах головного мозга в результате нормальных процессов обмена жирных кислот. Вальпроил-КоА является терапевтическим метаболитом и повышает противоэпилептическую активность ВК за счет стимуляции активности Na⁺, K⁺-АТ-Фазы при низких концентрациях АТФ в головном мозге.

4-ене-вальпроевая кислота

Известно, что 4-ене-вальпроевая кислота (4-ене-ВК) относится к классу органических соединений, известных как метилразветвленные жирные кислоты. Это жирные кислоты с ацильной цепью, имеющей метильную ветвь. Обычно они насыщены и содержат только одну или несколько метильных групп. Однако могут присутствовать и другие ответвления, кроме метильного ответвления. Кроме того, 4-ене-ВК является очень гидрофобной молекулой; практически нерастворим (в воде), но принадлежит к относительно нейтральным метаболитам ВК, хотя это мнение спорно. В ряде исследований показано, что 4-ене-ВК оказывает противоэпилептическое действие, а также ингибирует деацетилазы гистонов, что является перспективным направлением в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и синдрома приобретенного иммунодефицита. 4-ене-ВК циркулирует в крови и выводится с мочой, что облегчает изучение его уровня в биологических жидкостях организма человека.

2-ене-вальпроевая кислота

2-ене-вальпроевая кислота (2-ене-ВК) является продуктом Р-окислительного метаболизма в гепатоцитах. Этот терапевтический метаболит ВК принадлежит к классу органических соединений, известных как метилразветвленные жирные кислоты. Кроме того, он ингибирует диацетилазу гистонов, что является перспек-

тивным направлением в лечении рака, аутоиммунных заболеваний и синдрома приобретенного иммунодефицита.

РОЛЬ ТЕРАПЕВТИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

ВК является производным жирных кислот и деацетилазы гистонов классов I и IIa, что позволяет ВК и ее активным метаболитам регулировать экспрессию различных генов. Кроме того, патофизиологические процессы включают (рис. 1) как эксайтотоксичность метаболитов ВК, так и снижение транскрипции генов за счет снижения уровня ацетилирования гистонов, что сопровождается потерей ГАМК-ергических (гамма-аминомасляная кислота) нейронов в стриатуме как патологического признака болезни Гентингтона. Известно, что ВК оказывает нейропротекторное действие через эти основные мишени.

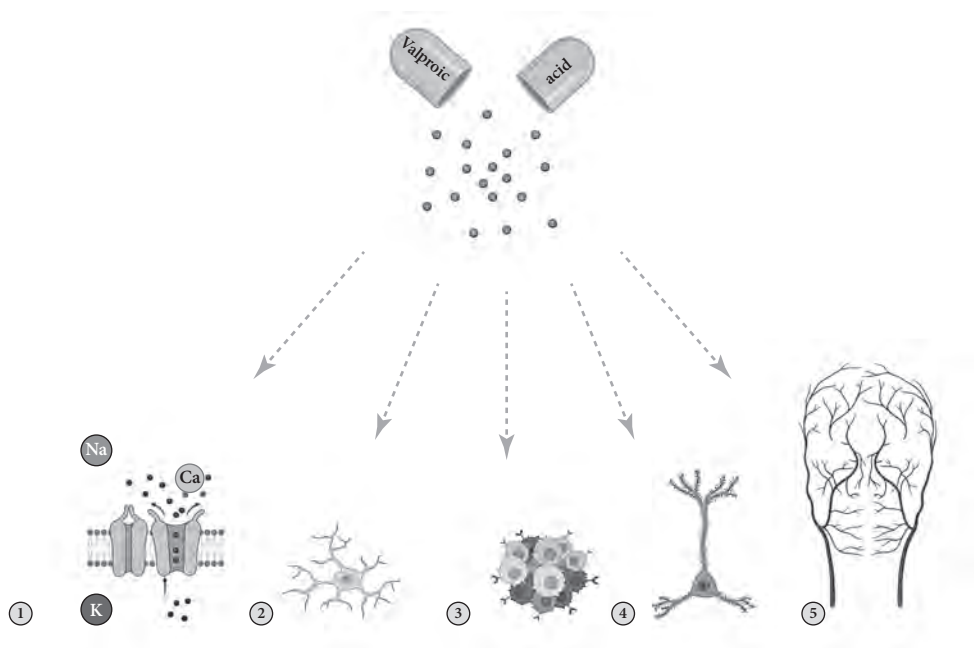


Рис. 1. Наиболее частые клинические терапевтические эффекты метаболитов вальпроевой кислоты [1].

Примечание: 1) блокада потенциал-зависимых натриевых, кальциевых и калиевых каналов; 2) нейропротекция; 3) ингибирование сигнальных путей в раковых клетках; 4) модуляция нейрогенеза; 5) ангиопротекция

Эксайтотоксичность — это механизм гибели клеток, вызванный гиперактивацией рецепторов возбуждающих аминокислот, что увеличивает ионную проницаемость клеточной мембраны и приводит к перегрузке внутриклеточным кальцием. Примечательно, что ВК и его активные метаболиты также сильно индуцируют белки теплового шока массой 70 килодальтон через эпигенетические

механизмы, уменьшая объем инфаркта головного мозга и улучшая функциональное восстановление у грызунов, подвергшихся церебральной ишемии. Деацетилаза гистонов 1 типа участвует в снижении активности вируса иммунодефицита человека в инфицированных клетках. Ингибирующее действие метаболитов ВК на этот белок делает ее хорошим кандидатом для терапии синдрома приобретенного иммунодефицита [1].

О нейропротекторном действии терапевтических метаболитов ВК сообщалось в широком диапазоне моделей острого повреждения центральной нервной системы (ЦНС), включая посттравматическое воспаление, вызванное повреждением спинного мозга. Результаты исследований показали, что ВК и ее терапевтические метаболиты способствуют фенотипическому сдвигу микроглии от фенотипа М1 к фенотипу М2 и ингибируют активацию микроглии, тем самым снижая уровень провоспалительных факторов, вызванных повреждением спинного мозга. Повышение ацетилирования преобразователя сигнала и активатора транскрипции 1/ядерного фактора-κВ (путь STAT1/NF-κB) при обработке ВК, вероятно, было вызвано транслокацией деацетилазы гистонов 3 типа в ядро нейрона и его активностью. Кроме того, было показано, что ВК и ее терапевтические метаболиты снижают экспрессию и активность деацетилазы гистонов 3 типа и увеличивают ацетилирование STAT1, а также NF-κB p65 после повреждения спинного мозга [1].

Как упоминалось ранее, ВК была описана как деацетилаза гистонов, что позволяет рассматривать не только известные терапевтические метаболиты ВК, но и токсичные метаболиты ВК как перспективные потенциальные терапевтические средства для лечения различных форм рака, в том числе лейкемии. Хроматин формируется из ДНК, упакованной в нуклеосомные структуры из 146 пар оснований ДНК, намотанных вокруг октамера гистонов (две копии каждого гистона: H2A, H2B, H3 и H4), удерживаемых на месте гистоном H1. С точки зрения транскрипции конденсированная форма хроматина (гетерохроматин) неактивна. Напротив, деконденсированная форма (эухроматин) соответствует активной форме. Переход между эухроматином и гетерохроматином зависит от двух семейств белков: гистоновых ацетилтрансфераз и деацетилазы гистонов. Установлено, что ацетилирование гистонов приводит к релаксации нуклеосомной структуры, высвобождению ДНК и активации транскрипции. Ингибирование деацетилазы гистонов способствует образованию деконденсированного хроматина, тем самым способствуя экспрессии генов. Токсичные метаболиты ВК являются одними из наиболее многообещающих молекул, потому что, в отличие от других лекарственных средств, которые нацелены на экспрессию молекулы или семейства молекул, они воздействуют на хроматин через ассоциированные белки: деацетилазу гистонов; метилтрансферазу ДНК; белок гетерохроматина 1; и гладкомышечные клетки. Таким образом, токсичные метаболиты ВК влияют на экспрессию многих белков, и поэтому могут рассматриваться как терапевтические и применимые при широком спектре нейродегенеративных заболеваний и аутоиммунных заболеваний, а также при множественных опухолях и лейкемии, где эти метаболиты ВК подавляют многие антионкогены в процессе канцерогенеза [1].

Болезнь Паркинсона вызывается дегенерацией нигростриарных дофаминергических нейронов. Прямого влияния ВК на болезнь Паркинсона не выявлено, но исследования *in vitro* показали положительный эффект активных метаболитов ВК на животных моделях, имитирующих болезнь Паркинсона на различных уровнях. ВК и ее активные метаболиты предотвращают индуцированный ротеноном апоптоз, защищают нейроны от дофаминергического токсина 1-метилфенилпиридиния, стимулируют высвобождение нейтрофилов из клеток нейроглии, защищают культивируемые дофаминергические нейроны от дегенерации, вызванной чрезмерной активацией микроглии, путем стимуляции апоптоза микроглии и защищают нейроны, увеличивая экспрессию α -синуклеина и предотвращая его моноубиквитинирование и ядерную транслокацию. Эксперименты на животной модели болезни Паркинсона (грызуны) показали, что селективные изменения α -синуклеина, индуцированные ротеноном (снижение нативного белка и усиление моноубиквитинирования в черной субстанции и полосатом теле), могут быть снижены при длительном приеме ВК. Однако до сих пор нет убедительного ответа на вопрос, какие из активных метаболитов ВК являются наиболее перспективными молекулами для лечения болезни Паркинсона и других нейродегенеративных заболеваний, в том числе болезни Гентингтона и болезни Альцгеймера.

Роль активных метаболитов ВК в лечении первичной мышечной дистрофии (например, мышечной дистрофии Дюшенна) была продемонстрирована *in vitro* и *in vivo* на мышах с нокаутом *mdx/utrn* $-/-$. Показано, что терапевтические метаболиты ВК способны индуцировать путь Akt/mTOR/p70S6K посредством индукции фосфатидилинозитол-3-гидроксикиназы, что приводит к снижению содержания коллагена и фиброза в скелетных мышцах, уменьшению контрактур задних конечностей, повышению целостности сарколеммы миоцитов, снижению количества CD8-позитивных воспалительных клеток и повышению уровня активированного Akt в скелетных мышцах экспериментальных животных [1].

Кроме того, терапевтические метаболиты ВК могут задерживать развитие ремоделирования предсердий у пациентов из группы риска. Было показано, что терапевтические метаболиты ВК ослабляют многие компоненты ремоделирования предсердий, присутствующие у трансгенных мышей, животных моделей и людей. Однако терапевтические метаболиты ВК значительно уменьшали дилатацию предсердий, увеличение кардиомиоцитов, фиброз предсердий и дезорганизацию ультраструктуры миоцитов. Кроме того, было продемонстрировано, что эти метаболиты ВК значительно уменьшали возникновение предсердных тромбов и уменьшали выраженность негативных изменений потенциала действия кардиомиоцитов. Увеличение ацетилирования гистона H4 в предсердиях трансгенных мышей, получавших ВК, подтвердило эффективность ингибирования деацетилазы гистонов *in vivo*. Кардиомиоцит-специфическая генетическая инактивация деацетилазы гистонов 2 типа у трансгенных мышей ослабляла ультраструктурную дезорганизацию миоцитов, сравнимую с ВК. Наконец, у трансгенных мышей терапевтические метаболиты ВК сдерживают нарушение регуляции белков, которые участвуют во многих путях, связанных с фибрилляцией предсердий, таких

как окислительное фосфорилирование или передача сигналов RhoA (семейство гомологов Ras, член A), и функции заболеваний, такие как сердечный фиброз и мышечный фиброз [1].

ТОКСИЧЕСКИЕ МЕТАБОЛИТЫ

Токсические метаболиты ВК, определяемые в крови (сыворотке и плазме) и в моче, представлены в таблицах 3 и 4.

Таблица 3

Сывороточные и плазменные метаболиты вальпроевой кислоты [1]

Метаболиты	HMDB	Клинический эффект
3-гидроксивальпроевая 3-гидрокси-ВК	0013899	Токсический
4-гидроксивальпроевая кислота 4-гидрокси-ВК	0013900	Токсический
5-гидроксивальпроевая кислота 5-гидрокси-ВК	0013898	Токсический
Вальпроил-КоА	0013115	Токсический
Вальпроилкарнитин	0259757	Токсический
2-н-пропил-2-пентеновая кислота	0013902	Токсический
2-н-пропил-4-оксопентановая кислота	0060683	Токсический
2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота	0060682	Токсический
3-оксовальпроевая кислота	0060685	Токсический
4-ене-ВК	0013897	Токсический
2-ене-ВК	0013902	Токсический
2-ене-ВК-КоА	0060714	Токсический
3-ене-ВК-КоА	0060740	Токсический
2,4-ВК-глюкуронид		Токсический

Примечание: КоА — коэнзим А; HMDB — the Human Metabolome Database [<https://hmdb.ca/>]; ВК — вальпроевая кислота [6].

Таблица 4

Мочевые метаболиты вальпроевой кислоты [1]

Метаболиты	HMDB	Клинический эффект
3-гидроксивальпроевая кислота (3-гидрокси-ВК)	0013899	Токсический
4-гидроксивальпроевая кислота (4-гидрокси-ВК)	0013900	Токсический

Метаболиты	HMDB	Клинический эффект
5-гидроксивальпроевая кислота (5-гидрокси-ВК)	0013898	Токсический
3-оксовальпроевая кислота	0060685	Токсический
2-ене-вальпроевая кислота	0013902	Токсический
2-ене-ВК-КоА	0060714	Токсический
3-ене-ВК-КоА	0060740	Токсический
2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота	0060682	Токсический
2-н-пропил-4-оксопентановая кислота	0060683	Токсический

Примечание: КоА — коэнзим А; HMDB — the Human Metabolome Database [<https://hmdb.ca/>]; ВК — вальпроевая кислота [6].

3-гидроксивальпроевая кислота

3-гидроксивальпроевая кислота (3-гидрокси-ВК) принадлежит к классу органических соединений, известных как гидроксигирные кислоты. Эти жирные кислоты имеют гидроксильную группу в своей цепи. Этот метаболит ВК образуется в организме, преимущественно в гепатоцитах, в результате Р-окисления с участием двух изоферментов: СУР3А5 и СУР2А6. Этот метаболит ВК обладает выраженным гепатотоксическим действием, что объясняет важность ФГТ для выявления пациентов из группы риска генетически детерминированных НР.

4-гидроксивальпроевая кислота

4-гидроксивальпроевая кислота (4-гидрокси-ВК) также относится к классу органических соединений, известных как гидроксигирные кислоты. Это жирные кислоты, в цепи которых есть гидроксильная группа. Этот токсичный метаболит является результатом Р-окисления ВК в гепатоцитах (преимущественно) четырьмя изоферментами: СУР3А5; СУР2А6; СУР2С9; и СУР2В6. Известно, что 4-гидрокси-ВК обладает выраженным гепатотоксическим действием, что объясняет важность ФГТ для выявления пациентов группы риска развития ВК-индуцированных НР.

5-гидроксивальпроевая кислота

5-гидроксивальпроевая кислота (5-гидрокси-ВК) принадлежит к классу органических соединений, известных как оксигирные кислоты. Это жирные кислоты, в цепи которых есть гидроксильная группа. Этот токсичный метаболит ВК образуется в организме человека (преимущественно в гепатоцитах) путем Р-окисления с участием трех изоферментов цитохрома Р450: СУР2А6; СУР2С9; и СУР2В6. Было показано, что 5-гидрокси-ВК оказывает гепатотоксическое действие, что

также объясняет важность ФГТ для выявления пациентов с риском развития ВК-индуцированных НР.

3-оксовальпроевая кислота

3-оксовальпроевая кислота принадлежит к классу органических соединений, известных как короткоцепочечные кетокислоты и их производные. Эти кетокислоты имеют алкильную цепь, содержащую менее шести атомов углерода. Предполагается, что этот токсичный метаболит ВК оказывает токсическое действие, и исследования его токсического потенциала продолжаются.

Вальпроил-КоА

Вальпроил-КоА является основным метаболитом ВК, продуцируемым в митохондриях. Кроме того, вальпроил-КоА влияет на активность сукцинат-КоА-лигазы, особенно на АТФ-специфический фермент. Ингибирование активированной сукцинат-КоА-лигазы может влиять на активность нуклеозид-дифосфаткиназы, вызывая дисбаланс нуклеотидов в митохондриях и, в конечном счете, истощение митохондриальной ДНК. Это может объяснить гепатотоксический потенциал этого метаболита ВК и развитие печеночной недостаточности у пациентов с дефицитом митохондриальной системы репликазы ДНК, такой как гамма-полимераза.

2-н-пропил-4-оксопентановая кислота

2-н-пропил-4-оксопентановая кислота принадлежит к классу органических соединений, известных как гамма-кетокислоты и их производные. Это органические соединения, содержащие альдегид, замещенный кето-группой у атома углерода С4. Ранее было показано, что 4-кето-ВК вызывает аномальный и неравномерный рост нейроэпителлия нервной трубки, микровезикулярный стеатоз и снижает экскрецию аммиака за счет ингибирования карбамоилфосфата, что значительно увеличивает риск ВК-индуцированных НР, в том числе риска тератогенеза.

4-ене-вальпроевая кислота

4-ене-вальпроевая кислота (4-ене-ВК) принадлежит к классу органических соединений, известных как метил-разветвленные жирные кислоты. Это жирные кислоты с ацильной цепью, имеющей метильную ветвь. Обычно они насыщены и содержат только одну или несколько метильных групп. Однако также могут присутствовать и ответвления, отличные от метильного ответвления. Образуется в организме в результате Р-окисления вальпроатов в печени при участии изоферментов СУР2А6, СУР2С9 и СУР2В. Как указывалось ранее, 4-ене-ВК представляет собой сильно гидрофобную молекулу, которая считается токсичным метаболитом ВК у пациентов с эпилепсией и психическими расстройствами; этот метаболит оказывает гепатотоксическое действие, вызывая гипераммониемию и синдром Рея у крыс. В то же время 4-ене-ВК активно изучается как потенциальный

терапевтический метаболит при множественных опухолях, аутоиммунных заболеваниях и синдроме приобретенного иммунодефицита (СПИД).

2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота

2-пропил-2,4-пентадиеновая кислота (также известная как 2,4-диен-ВК) метаболизируется в организме человека путем глюкуронирования. Этот токсичный метаболит ВК обратимо связывается с α -субъединицей трифункционального белка, ингибируя β -окисление. В результате 2,4-диен-ВК снижает уровни ацетил-КоА и глутамата, которые необходимы для синтеза N-ацетилглюкозамин-6-фосфатацетилазы. Снижение уровня N-ацетилглюкозамин-6-фосфатацетилазы, кофактора фермента КФС, приводит к нарушению продукции мочевины и последующему развитию ВК-ассоциированной гипераммонемии и гипераммонемической энцефалопатии, отека головного мозга. Этот метаболит ВК образуется в организме путем Р-окисления с помощью изоферментов СУР2А6 и СУР2С9.

2-ене-вальпроевая кислота

2-ене-вальпроевая кислота (2-ене-ВК) является продуктом метаболизма ВК в печени путем β -окисления. Этот токсичный метаболит ВК принадлежит к классу органических соединений, известных как метилразветвленные жирные кислоты. Известно, что 2-ене-ВК является нейротоксичным метаболитом ВК; поэтому повышение уровня этого метаболита в крови и в ЦНС может приводить к ВК-индуцированным неврологическим НР (диплопия, атаксия, судороги) и психическим НР (когнитивные расстройства, расстройства поведения).

Вальпроил-карнитин

Вальпроил-карнитин принадлежит к классу органических соединений, известных как ацилкарнитины. Это органическое соединение, содержащее жирную кислоту, карбоновая кислота, которая связана с карнитином посредством сложноэфирной связи. ВК снижает концентрацию L-карнитина в организме за счет экскреции с мочой ацилкарнитинов, пивалоил-карнитина и вальпроил-карнитина, что вызывает развитие таких НР как липидная миопатия, гипогликемия, жировая болезнь печени и гипераммониемия.

РОЛЬ ТОКСИЧЕСКИХ МЕТАБОЛИТОВ ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Токсичность ВК и ее метаболитов (рис. 2) относится к тому, насколько токсичными или вредными могут быть эти вещества и какие органы или ткани наиболее чувствительны к их токсическому воздействию. Это происходит при избыточном содержании в крови токсических метаболитов ВК в результате первичного (генетически обусловленного) нарушения метаболизма лекарственных средств, что приводит к НР токсических метаболитов ВК на организм человека.

Кроме того, повышение уровня токсических метаболитов ВК в биологических жидкостях, органах и тканях может происходить при введении слишком высокой

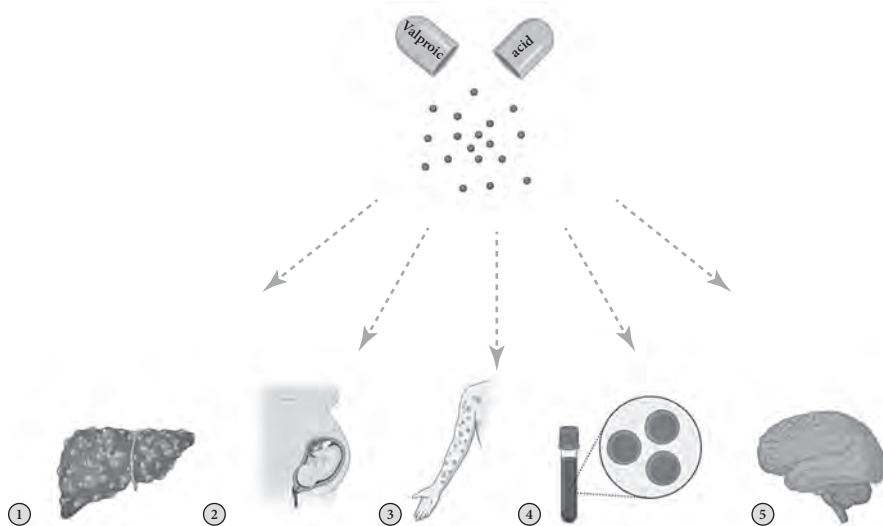


Рис. 2. Наиболее частые клинические эффекты токсических метаболитов вальпроевой кислоты [1].

Примечание: 1) гепатотоксичность; 2) тератогенность; 3) дерматиты, алопеция; 4) тромбоцитопения; 5) угнетение центральной нервной системы

дозы ВК, при наличии вторичных нарушений метаболизма ВК в печени (например, у пожилых больных или у больных с печеночной недостаточностью), или при нарушении выведения токсических метаболитов ВК из кровотока через почки в результате их первичного или вторичного метаболизма.

Одной из причин развития НР, вызванных токсичными метаболитами ВК, является индуцированный дефицит карнитина вследствие экскреции вальпроил-карнитина с мочой и, как следствие, нарушение митохондриального окисления. Кроме того, некоторые метаболиты ВК токсичны для изолированных митохондрий печени с эффектом, сходным с накоплением ВК. В результате развивается микровезикулярный стеатоз печени, а также гипераммониемия, ацидоз анионной щели, метаболическая энцефалопатия и гепатотоксичность. Токсичные метаболиты ВК также вызывают тератогенность, подавляя гены *IGF2R*, *RGS4*, *COL6A3*, *EDNRB* и *KLF6*, которые связаны с дефектами нервной трубки у детей, матери которых принимали ВК во время беременности [1, 7].

Кроме того, одновременный прием других лекарственных средств может привести к повышению уровня токсических метаболитов ВК в крови. Например, ацетилсалициловая кислота повышает уровень ВК и ее токсичных метаболитов в плазме, конкурируя за связывание с белками плазмы. Это продемонстрировано в исследовании, в котором авторы профилировали ВК и метаболиты ВК в моче до (день 1) и после (день 2) введения жаропонижающих доз ацетилсалициловой кислоты у семи субъектов со стабильными уровнями ВК в сыворотке по данным ТЛМ. Из 13 метаболитов, проанализированных с помощью газожидкостной хроматографии/масс-спектрометрии, уровни (Е)-2-ене-ВК и 3-кето-ВК значительно

снизились на 2-й день, в то время как уровни ВК (глюкуронида) и 4-ене-ВК значительно увеличились. Активность пути β -окисления ВК, включая (Е)-2-ене-ВК, 3-гидрокси-ВК и 3-кето-ВК, снизилась с $24,5 \pm 10,3\%$ от общего количества метаболитов, экскретируемых в 1-й день, до $8,3 \pm 4,2\%$ на 2-е сутки. Таким образом, показано замедление метаболизма ВК при дополнительном назначении ацетилсалициловой кислоты на 66% от исходного. В то же время содержание ВК-глюкуронида увеличилось с $50,5 \pm 12,6\%$ в 1-е сутки до $65,5 \pm 14\%$ от общего количества выделенных метаболитов на 2-е сутки, что на 30% больше исходного значения. Соотношение ВК-глюкуронида «день 2/день 1» статистически значимо коррелировало с соотношением средней свободной фракции ВК «день 2/день 1» ($r = 0,9424$; p -значение = $0,005$). Ингибирование β -окисления ВК салицилатом было достаточным, чтобы уравновесить повышенное выведение ВК в форме его конъюгатов и объяснить, почему общий клиренс ВК после введения этого салицилата остается неизменным, даже если свободная фракция ВК увеличивается. Метаболические профили показывают, что салицилат, вероятно, ингибирует β -окисление ВК, уменьшая образование вальпроил-КоА. Однако такой токсический эффект комбинации ацетилсалициловой кислоты и ВК может оказывать синергетическое убивающее действие на пролиферацию и апоптоз гепатоцеллюлярных раковых клеток. Эти исследования открывают новые перспективы и переоценивают клиническую роль токсичных метаболитов ВК в будущем.

Также токсические метаболиты ВК могут вызывать лекарственный паркинсонизм. Эта ВК-индуцированная НР встречается в равной степени у мужчин и женщин, но чаще у пожилых людей (обычно старше 55 лет) и не зависит от дозы ВК. У всех пациентов с паркинсонизмом, вызванным ВК, уровни ВК в сыворотке крови находились в терапевтическом диапазоне (50 – 100 мкг/мл), хотя уровень нейротоксических метаболитов ВК не исследовался. Хронические поддерживающие дозы ВК, по-видимому, приводят к повышению уровня ее токсических метаболитов в ЦНС, что является основной причиной этой НР. Эта гипотеза подтверждается результатами исследований, демонстрирующих, что симптомы ВК-индуцированного паркинсонизма обычно уменьшаются в течение нескольких недель и полностью исчезают в течение нескольких месяцев после прекращения приема вальпроата. Однако, если экстрапирамидные симптомы не улучшаются, то, вероятно, токсические метаболиты ВК раскрыли скрытый потенциал (генетическую предрасположенность) развития болезни Паркинсона. Хотя механизм того, как токсичные метаболиты ВК вызывают развитие паркинсонизма, пока остается неизвестным [1, 8].

ГЕНЕТИЧЕСКИЕ БИОМАРКЕРЫ МЕТАБОЛИЗМА ВАЛЬПРОЕВОЙ КИСЛОТЫ

Метаболизм ВК и ее препаратов генетически детерминирован. В таблице 5 представлены наиболее изученные низкофункциональные и нефункциональные ОНВ генов биотрансформации ВК, ассоциированные с замедлением ее печеночного метаболизма и повышенным риском развития НР.

Генетические биомаркеры метаболизма вальпроевой кислоты [1]

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
Окисление				
CYP2A6 (122720)	19q13.2	Изофермент 2A6 цитохрома P450	*2 (rs1801272)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*5 (rs5031017)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов. Гетерозиготный генотип GT — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs (111033610)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs28399447	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*6 (rs4986891)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*7 (rs5031016)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*9A (s28399433)	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*11 (rs28399447)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*17 (rs28399454)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*18 (rs1809810)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			*19 (rs1809810)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*23 (rs56256500)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*24A (rs143731390)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*24A (rs72549435)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*26 (rs59552350)	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*26 (rs4986891)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*27 (rs2839944)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*27 (rs28399445)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*35 (rs143731390)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*41 (rs1404717037)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
CYP2C9 (601130)	10q23.33	Изофермент 2А6 цитохрома Р450	*2 (rs1799853)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*3 (rs1057910)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			*4 (rs56165452)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*5 (rs28371686)	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*8 (rs7900194)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*11 (rs28371685)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*13 (rs72558187)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*15 (rs72558190)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
CYP2B6 (123930)	19q13.2	Изофермент 2A6 цитохрома P450	*5A (rs3211371)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*8 (rs12721655)	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*18 (rs28399499)	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*27 (rs36079186)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*28 (rs34097093)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
CYP3A4 (124010)	7q22.1	Изофермент 2A6 цитохрома P450	*3 (rs4986910)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			*17 (rs4987161)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*18 (rs28371759)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*20 (rs67666821)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
CYP2C19 (124020)	10q23.33	Изофермент 2А6 цитохрома Р450	*2 (rs4244285)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*4 (rs28399504)	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*5 (rs56337013)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*8 (rs41291556)	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
CYP2D6 (124030)	22q13.2	Изофермент 2А6 цитохрома Р450	*4 (rs3892097)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*4F (rs3892097)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*4G (rs3892097)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*4H (rs3892097)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*8 (rs5030865)	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			*10 (rs1065852)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			*17 (rs28371706)	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения окисления ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
Глюкуронизация				
<i>UGT1A1</i> (191740)	2q37.1	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs111033539	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033540	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра, синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033541	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
<i>UGT1A3</i> (606428)	2q37.1	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs111033541	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs10929302	Биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033539	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
191740			rs111033540	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра, синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs11891311	Алель G — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов (встречается чаще у азиатов)
			rs281865418	Гомозиготные генотипы GG; AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	OHV (RSID)	Описание
			rs28934877	Гомозиготные генотипы GG; CC (синдром Криглера–Найяра, синдром Жильбера) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs3064744	Гомозиготное носительство аллели А(ТА)5ТАА — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs35003977	Гомозиготный генотип GG (гипербилирубинемия; синдром Жильбера; синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs34993780	Гомозиготные генотипы AA; CC; GG (синдром Люси–Дрисколла; синдром Криглера–Найяра; гипербилирубинемия) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs35350960	Гомозиготные генотипы AA; TT — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs3755319	Гомозиготный генотип GG (синдром Люси–Дрисколла) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs386576623	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs4124874	Гомозиготный генотип CC (синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs4148323	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776761	Гомозиготный генотип AA (синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776763	Гомозиготный генотип TT (синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			rs587776764	Гомозиготный генотип CC (синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776765	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776766	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587784535	Гомозиготный генотип TT (гипербилирубинемия) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs62625011	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs6742078	Гомозиготный генотип TT (гипербилирубинемия, риск развития желчекаменной болезни) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551341	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551348	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551349	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551350	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551351	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	OHV (RSID)	Описание
			rs72551353	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs755218546	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs886039771	Гомозиготный генотип АА (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
UGT1A4 (606429)	2q37.1	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs111033539	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033540	Гомозиготный генотип АА (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033541	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs2011425	Гомозиготные генотипы GG; АА — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs281865418	Гомозиготные генотипы GG; АА (синдром Криглера–Найяра) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs28934877	Гомозиготные генотипы GG; СС (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs34993780	Гомозиготные генотипы GG; АА; СС (синдром Люси–Дрисколла; синдром Криглера–Найяра; гипербилирубинемия) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			rs35003977	Гомозиготный генотип GG (гипербилирубинемия; синдром Жильбера; синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs3755319	Гомозиготный генотип GG (синдром Люси–Дрисколла) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации VPA и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs386576623	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов.
			rs4124874	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776761	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776763	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776764	Гомозиготный генотип СС (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776765	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776766	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587784535	Гомозиготный генотип ТТ (гипербилирубинемия) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			rs62625011	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs6742078	Гомозиготный генотип ТТ (гипербилирубинемия, риск развития желчекаменной болезни) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551341	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551348	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551349	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551350	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551351	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551353	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs755218546	Гомозиготный генотип AA — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs797046090	Гомозиготное носительство аллели CGTA; CGTA (гипербилирубинемия) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs886039771	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	OHV (RSID)	Описание
<i>UGT1A6</i> (606431)	2q37.1	UDP-глюкуронилтрансфераза	rs111033539	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033540	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033541	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs2011425	Гомозиготные генотипы AA; GG — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs281865418	Гомозиготные генотипы AA; GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs28934877	Гомозиготные генотипы CC; GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs34993780	Гомозиготные генотипы AA; GG (синдром Люси–Дрисколла; синдром Криглера–Найяра; гипербилирубинемия) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs35003977	Гомозиготный генотип GG (гипербилирубинемия; синдром Жильбера; синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs3755319	Гомозиготный генотип GG (синдром Люси–Дрисколла) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs386576623	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	OHV (RSID)	Описание
			rs4124874	Гомозиготный генотип GG (синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776761	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776763	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776764	Гомозиготный генотип CC (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776765	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов.
			rs587776766	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587784535	Гомозиготный генотип TT (гипербилирубинемия) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs62625011	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs6742078	Гомозиготный генотип TT (гипербилирубинемия, риск развития желчекаменной болезни) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551341	Гомозиготный генотип AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs72551348	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	OHV (RSID)	Описание
UGT1A8 (606433)	2q37.1	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs111033539	Гомозиготный генотип TT (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033540	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033541	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs2011425	Гомозиготные генотипы GG; AA — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs281865418	Гомозиготные генотипы GG; AA (синдром Криглера–Найяра) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs28934877	Гомозиготные генотипы GG; CC (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs34993780	Гомозиготные генотипы AA; GG; CC (синдром Люси–Дрисколла; синдром Криглера–Найяра; гипербилирубинемия) — биомаркеры высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs35003977	Гомозиготный генотип GG (гипербилирубинемия синдром Жильбера; синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs3755319	Гомозиготный генотип GG (синдром Люси–Дрисколла) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs386576623	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
			rs4124874	Гомозиготный генотип СС (синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs587776761	Гомозиготный генотип АА (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
<i>UGT1A9</i> (606434)	2q37.1	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs111033539	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033540	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра; синдром Жильбера) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs111033541	Гомозиготный генотип GG (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
<i>UGT1A10</i> (606435)	2q37.1	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs72551350	Гомозиготный генотип ТТ (синдром Криглера–Найяра) — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs17863783	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
<i>UGT2B7</i> (600068)	4q13.2	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs12233719	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs7438135	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs7439366	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs7668258	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Ген (OMIM)	Хромосомная локализация	Белок	ОНВ (RSID)	Описание
<i>UGT2B15</i> (600069)	4q13.2	УДФ-глюкуронозил-трансфераза	rs1902023	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения глюкуронизации ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
Ацетилирование				
<i>ACADSB</i> (600301)	10q26.13	Ацил-КоА-дегидрогеназа	rs58639322	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs142095937	Гомозиготный генотип GG — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs137852649	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs760791287	Гомозиготный генотип ТТ — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs147936696	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs387906409	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
<i>ACSM1</i> (614357)	16p12.3	Ацил-КоА-синтетаза 1	rs163234	Гомозиготный генотип АА — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs151222	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов
			rs433598	Гомозиготный генотип СС — биомаркер высокого риска нарушения ацетилирования ВК и увеличения уровня токсических метаболитов

Примечание: CYP — цитохром; UGT — уридиндифосфат глюкуронилтрансфераза; ACADSB — ацил-коэнзим А дегидрогеназа короткая/разветвленная цепь; ACSM1 — член семейства ацил-коэнзим А синтетазы средней цепи 1; CoA — коэнзим А; УДФ — уридиндифосфат.

ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННЫЙ МЕТАБОЛИЧЕСКИЙ СИНДРОМ

Метаболический синдром объединяет набор патологических клинических и метаболических данных, описывающих ключевые звенья в патогенезе сердечно-сосудистых заболеваний. Метаболический синдром включает висцеральное ожирение, инсулинорезистентность, высокое артериальное давление, повышенное содержание триглицеридов (ТГ) и низкий уровень холестерина липопротеинов высокой плотности (ЛПВП) в сыворотке крови [9].

Критерии метаболического синдрома определяются следующими показателями:

- размер объема талии: мужчины > 102 см, женщины > 88 см (исключение: критерии IDF: мужчины > 94 см, женщины > 80 см) [10];
- уровень артериального давления (АД): $\geq 130/\geq 85$ мм рт. ст. [10,11];
- уровень ЛПВП в сыворотке крови < 40 мг/дл (1,04 ммоль/л); уровень ТГ в сыворотке крови ≥ 150 мг/дл (1,7 ммоль/л) [11];
- уровень глюкозы в сыворотке крови натощак ≥ 100 мг/дл (5,6 ммоль/л); исключение: критерии Adult Treatment Panel (АТРП): ≥ 110 мг/дл (6,1 ммоль/л) [10].

В общей популяции метаболический синдром ассоциируется с повышенным относительным риском развития сахарного диабета и повышенным риском развития ишемической болезни сердца, инсульта и преждевременной смерти.

Согласно АТРП, распространенность метаболического синдрома составляет 18,4% среди мужчин и 14,4% среди женщин в Европе, 28,8% среди мужчин и 31,8% среди женщин в странах Южной Азии, в то время как среди общей популяции этот показатель составляет 15,7% в Тайване, 23,7% — в США. В России распространенность метаболического синдрома составляет 20% и более у лиц репродуктивного возраста, а у лиц старше 60 лет — около 47%, при этом у женщин он встречается в 2,4 раза чаще.

Лекарственно индуцированный метаболический синдром — это совокупность таких состояний, как абдоминальное ожирение, гиперхолестеринемия, гипергликемия, высокое артериальное давление, возникающих на фоне приема лекарственных средств. Лекарственно индуцированный метаболический синдром может быть ассоциирован с различными лекарственными средствами, включая психотропные лекарства [12]. Среди психотропных лекарственных средств наиболее частой причиной развития лекарственно индуцированного метаболического синдрома являются антипсихотики и препараты ВК [9, 10].

Поскольку применение ВК имеет хронический характер, это повышает риск развития ВК индуцированного метаболического синдрома. Также риск развития ВК-индуцированного метаболического синдрома зависит от генетической предрасположенности. Эта НР значительно ухудшает качество жизни пациентов с неврологическими заболеваниями и психическими расстройствами, которые обычно получают вальпроаты длительно. С этой позиции актуальной проблемой

являются как прогнозирование развития ВК-индуцированного метаболического синдрома, так и его ранняя диагностика.

Значительное увеличение веса является одной из наиболее частых проблем (10–70%) при применении ВК, как у детей, так и у взрослых. Кроме того, хроническое применение вальпроатов ассоциировано с повышением уровня инсулина в быстрой плазме, развитием инсулинорезистентности, особенно в подгруппе детей и женщин. Помимо увеличения веса и инсулинорезистентности, ВК-индуцированный метаболический синдром сопровождается дислипидемией, артериальной гипертонией и сахарным диабетом 2 типа.

ОСНОВНЫЕ КЛИНИЧЕСКИЕ СИМПТОМЫ ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Основными симптомами ВК-индуцированного метаболического синдрома являются: увеличение веса, повышение уровня артериального давления (артериальная гипертония), повышение сывороточного уровня ЛПНП (гиперхолестеринемия) и повышение уровня глюкозы в крови натощак (гипогликемия) (рис. 3.)

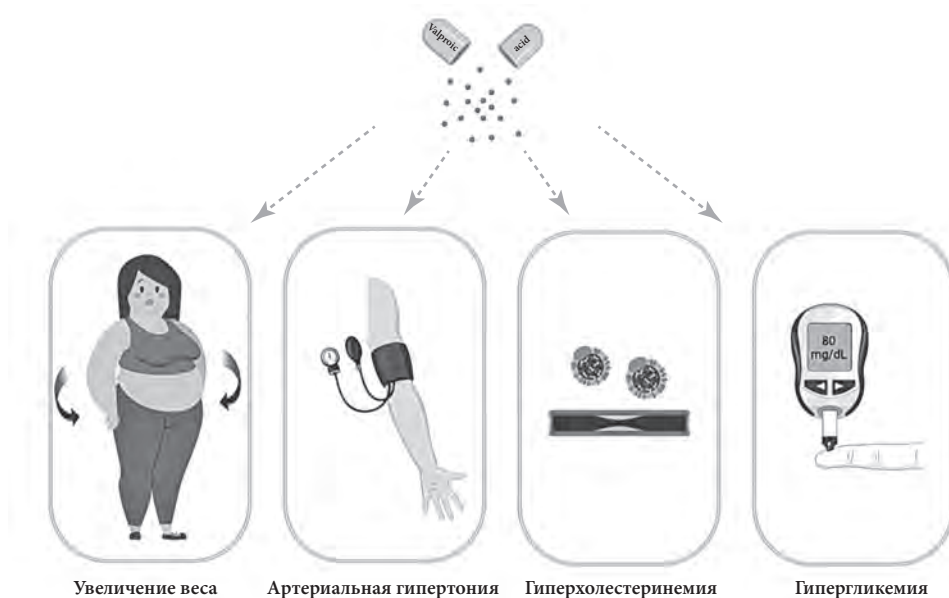


Рис. 3. Клинические симптомы вальпроат-индуцированного метаболического синдрома

Увеличение веса

Увеличение веса, также известное как центральное ожирение, характеризуется избыточным накоплением жира в области живота и связано с повышенным риском метаболических и сердечно-сосудистых заболеваний.

Особенности абдоминального ожирения, связанного с приемом ВК, могут включать:

- увеличение массы тела, индекса массы тела (ИМТ) и окружности талии;
- увеличение количества жира, откладывающегося в области живота, измеряемое окружностью талии или отношением объема талии к объему бедер;
- инсулинорезистентность, которая может способствовать развитию абдоминального ожирения.

Результаты ранее проведенных клинических исследований свидетельствуют о том, что увеличение веса чаще встречается у женщин с эпилепсией, чем у мужчин. Поэтому пол можно считать одним из факторов риска ВК-индуцированного увеличения веса. Кроме того, процент жира в организме и соотношение объема талии к объему бедер статистически достоверно различаются между полами: у женщин выше процент жира в организме и ниже соотношение объема талии к объему бедер. У пациентов женского пола дополнительным фактором риска ВК-индуцированного увеличения веса является молодой возраст (пубертатный и постпубертатный периоды). У девочек-подростков ВК-индуцированное увеличение веса имеет не только серьезные психологические последствия, но также может стать причиной развития важных эндокринологических отклонений и снижения комплаентности к приему вальпроатов. Механизм, посредством которого ВК может вызывать увеличение веса, является предметом дискуссии. Однако были выдвинуты различные гипотезы для объяснения влияния ВК на увеличение веса: дисрегуляция гипоталамической системы, влияние на уровень адипокинов; гиперинсулинемия; инсулинорезистентность.

Экспериментальные данные показали, что ВК может вызывать дисрегуляцию гипоталамической системы. Эта теория может быть объяснена усилением передачи ГАМК в гипоталамической оси, и она подтверждается наблюдением, что у пациентов с эпилепсией, получавших лечение ВК, которые сообщали о наборе веса, наблюдалось усиление аппетита и утоление его высококалорийными напитками с высоким содержанием калорий.

Другая гипотеза заключается в том, что ВК может вызывать увеличение веса путем изменения экспрессии генов адипокинов, которые экспрессируются в головном мозге (гипофизе). Эти гены кодируют нейропептиды, участвующие в центральном энергетическом метаболизме, такие как резистин и фактор жировой ткани, индуцированный голоданием (также известный как ангиопоэтин-подобный белок 4), которые стали основными мишенями ВК, связанными с этиологией ожирения, синтезом лептина и развитием инсулинорезистентности. Хотя ВК может изменять экспрессию генов в гипоталамусе *in vitro*, неясно, оказывает ли ВК такие эффекты *in vivo*. ВК может оказывать влияние на адипокины, высвобождаемые жировой тканью, такие как адипонектин, лептин, растворимый рецептор лептина, и грелин. ВК может увеличивать экспрессию матричной РНК (мРНК) адипонектин-связывающих рецепторов (adipoR1), в клеточной линии гепатомы человека HepG2. Поскольку известно, что экспрессия мРНК адипонектина снижается после лечения ВК *in vivo*, повышенная экспрессия мРНК adipoR1 в клетках печени, возможно, представляет собой благоприятную реакцию, уравновешивающую подавленную секрецию адипонектина из адипоцитов. Изменения в этом

балансе экспрессии рецептора/лиганда могут способствовать изменениям в окислении жирных кислот и развитии инсулинорезистентности при ВК-индуцированном увеличении веса [9].

Инсулинорезистентность

Инсулинорезистентность — это патологическое состояние, при котором клетки нормально не реагируют на инсулин. Инсулин — это гормон, который облегчает транспортировку глюкозы из крови в клетки, тем самым уменьшая уровень глюкозы в крови. Инсулин выделяется поджелудочной железой в ответ на углеводы, потребляемые в рационе. При инсулинорезистентности высокий уровень инсулина не оказывает ожидаемого влияния на транспорт глюкозы и уровень сахара в крови. Инсулинорезистентность может быть вызвана различными факторами, включая ожирение, малоподвижный образ жизни, диету с высоким содержанием жиров и некоторые заболевания, такие как синдром поликистозных яичников, а также может возникнуть, как НР при длительном приеме ВК.

Механизмы, с помощью которых ВК вызывает инсулинорезистентность, еще не до конца изучены, но предполагается, что они опосредуются несколькими факторами. Было показано, что ВК усиливает окислительный стресс, воспаление и стресс эндоплазматического ретикулула, все это может способствовать развитию инсулинорезистентности. Кроме того, было установлено, что ВК увеличивает экспрессию генов *CEBPalpha* и *socs-3*, *CEBPalphain 3T3-L1*, участвующих в развитии инсулинорезистентности. Также выявлено, что ВК подавляет глюконеогенез и экспрессию глюкагона, а также вызывает гистопатологические изменения в поджелудочной железе и печени. Результаты других исследований дают противоречивые выводы, в том числе высказана гипотеза об антидиабетической роли ВК при сахарном диабете II типа путем модуляции инсулиновой сигнализации и глюконеогенеза, опосредованного белком вилочковой железы O1. Поскольку ВК является хорошо зарекомендовавшим себя лекарственным препаратом, подробные молекулярные механизмы настоящих результатов могут быть изучены для возможного нового клинического применения вальпроатов. Важно отметить, что связь между ВК и инсулинорезистентностью пока не является окончательной, поскольку имеются исследования, в которых связь между приемом вальпроатов и развитием инсулинорезистентности не доказана. Необходимо дальнейшее исследование данного вопроса [9].

Артериальная гипертензия

Артериальная гипертензия — это синдром повышения систолического АД от 140 мм рт. ст. и выше, и одновременно или самостоятельно — диастолического АД ≥ 90 мм рт. ст. Артериальная гипертензия является одной из основных причин смертности и влияет на финансовое бремя системы здравоохранения в мире. Имеется множество исследований, которые дают противоречивые результаты в отношении влияния ВК на развитие артериальной гипертензии.

В экспериментах на животной модели было показано, что ВК снижает АД у спонтанно гипертензивных крыс и предотвращает артериальную гипертензию, вызванную высокожировой диетой. Известно, что ВК обладает широким механизмом действия, включая блокирование потенциал-зависимых натриевых каналов, увеличение ГАМК и ингибирование глутамата/N-метил-D-аспарагиновой кислоты (NMDA) рецепторов, опосредующих возбуждение нейронов. Также ВК может влиять на внеклеточный путь киназы, связанной с сигналом (extracellular signal-related kinase (ERK)). Ангиотензин приводит к повышению АД путем активации ERK-пути в сосудистых гладкомышечных клетках. С другой стороны, было показано, что под действием ангиотензина происходит фосфорилирование и активация ERK. Поскольку ВК может вызывать снижение фосфорилирования ERK, за этим может последовать уменьшение сердечного фиброза, вызванного ангиотензином. Поэтому возможно, что ВК также снижает АД за счет уменьшения фосфорилирования ERK. Однако необходимо дальнейшее изучение данного механизма влияния ВК на уменьшение фосфорилирования ERK и снижение АД. Также ВК действует как прямой ингибитор диацетилизы гистонов. Гиперацетилирование остатков лизина на гистонах способствует расслаблению («раскручиванию») ДНК и позволяет увеличить транскрипцию генов. Длительное ингибирование деацетилазы гистонов при применении ВК, независимо от влияния на уровень АД, уменьшает гипертрофические, провоспалительные и гипертензивные реакции путем снижения АФК и экспрессии рецептора ангиотензина II типа 1 в сердце, демонстрируя важность неконтролируемой активности диацетилазы гистонов при артериальной гипертензии. Также имеются зарегистрированные случаи повышения АД после начала терапии вальпроатами [9].

Гиперхолестеринемия

Гиперхолестеринемия является фактором риска развития атеросклероза. Общий холестерин увеличивает риск развития ишемической болезни сердца в 2,52-3,2 раза в репродуктивном возрасте. Несколько исследований также показали, что у людей с эпилепсией и психическими расстройствами повышается смертность от атеросклероза. Влияние ВК на сывороточный уровень общего холестерина до сих пор остается предметом споров. Существует значительное изменение в профилях липидов, липопротеинов и аполипопротеинов. Ряд исследований продемонстрировал, что у пациентов, длительно принимающих ВК, нет никаких изменений липидного профиля, индуцированных вальпроатами. Наконец, некоторые исследования показывают эффект снижения сывороточного уровня общего холестерина при длительной терапии вальпроатами. Так как ВК может ингибировать окислительный стресс в эндоплазматическом ретикулуме через путь гликогенсинтазы киназы $3/\beta$, это может способствовать метаболизму холестерина и изменениям в патогенезе атеросклероза. С другой стороны, исследования показывают, что ВК может повышать уровень общего холестерина и липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) после 12 месяцев применения. Среднее значение толщины интима-медиа сонной артерии у пациентов с эпилепсией, получавших ВК, было

выше, чем у здоровых людей. Это доказывает, что ВК может способствовать развитию атеросклероза. Механизм изменения липидного профиля под влиянием ВК и риск развития ВК-индуцированной холестеринемии до сих пор неясен. Возможный механизм может быть связан с ВК-индуцированной инсулинорезистентностью и гиперинсулинемией, что приводит к нарушению транспорта липидов и липогенеза [9].

Гипергликемия

Лекарственно-индуцированная гипергликемия является глобальной проблемой, так как увеличивает риск микрососудистых и макрососудистых осложнений, инфекций, метаболической комы и даже смерти. ВК ингибирует диацетилазу гистонов класса I (HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8) и класса IIa (HDAC4, HDAC5 и HDAC7), что приводит к увеличению ацетилирования гистонов H2, H3 и H4, которые изменяют экспрессию связанных с ними генов [13].

Недавно было исследовано использование ВК при различных заболеваниях в качестве стратегии повторного применения клинически одобренных лекарственных средств. С другой стороны, имеются сообщения о том, что ВК снижает уровень глюкозы в крови и отложение жира в жировой ткани и печени мышей и крыс, а диацетилазы гистонов классов I и IIa, по-видимому, участвуют в контроле сигнализации глюконеогенеза и выработки инсулина. С другой стороны, ВК может уменьшить микрососудистые осложнения сахарного диабета, что требует изучения механизма этого лекарственного ответа у пациентов, принимающих вальпроаты [9, 13].

СЫВОРОТОЧНЫЕ И ПЛАЗМЕННЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Биомаркер — это характеристика, которая объективно измеряется и оценивается для выявления заболевания у пациентов. Биомаркеры действуют как прогностические инструменты для классификации и оценки прогрессирования заболевания. Они используются для мониторинга клинического ответа на лекарственные средства, включая вальпроаты. Традиционно лабораторная диагностика ВК-индуцированного метаболического синдрома и оценка риска сердечно-сосудистых заболеваний включает анализ биомаркеров крови (сыворотки или плазмы), включая общий холестерин, ТГ, ЛПВП, ЛПНП, инсулин и С-пептид. Метаболическая перегрузка вызывает окислительный стресс, при котором нарушается баланс между производством и инактивацией реактивных форм кислорода. Эти вещества играют важную роль во многих физиологических системах, но в условиях повышенного окислительного стресса они способствуют клеточной дисфункции. Окислительный стресс может играть важную роль в проявлениях, связанных с ВК-индуцированным метаболическим синдромом (атеросклероз, артериальная гипертензия, инсулинорезистентность [9]).

Рассмотрим наиболее изученные и перспективные кровяные биомаркеры ВК-индуцированного метаболического синдрома.

Углеводы

Глюкоза

Повышенный уровень глюкозы натощак (>100 мг/дл) или фармакотерапия при повышенном уровне глюкозы являются одним из критериев метаболического синдрома. Большинство пациентов с метаболическим синдромом имеют повышенный уровень глюкозы в плазме крови. Уровень глюкозы натощак в диапазоне 100–125 мг/дл или 2-часовой постпрандиальный уровень 140–199 мг/дл характеризуют преддиабет, а сахарный диабет определяется как уровень глюкозы натощак >126 мг/дл или постпрандиальный уровень > 200 мг/дл. Инсулинорезистентность является основной причиной гипергликемии у пациентов с ВК-индуцированным метаболическим синдромом. Однако компенсаторная гиперинсулинемия может привести к нормальному уровню глюкозы при инсулинорезистентности. Когда функция β -клеток островков Лангерганса поджелудочной железы снижается, компенсаторные механизмы не работают. Гипергликемия развивается как позднее осложнение и не является первым признаком ВК-индуцированного метаболического синдрома. Хроническая гипергликемия часто приводит к микрососудистым заболеваниям, таким как хроническая болезнь почек и сахарный диабет. Диабетическая нейропатия может быть частично связана с микрососудистыми заболеваниями, в том числе при ВК-индуцированном метаболическом синдроме. Микрососудистые заболевания могут еще больше ускорить развитие застойной сердечной недостаточности и способствовать атерогенезу [9].

Кислоты

Мочевая кислота

Мочевая кислота является продуктом метаболического распада пуриновых нуклеотидов. Фермент ксантиноксидаза производит мочевую кислоту из ксантина и гипоксантина, которые, в свою очередь, образуются из других пуринов. Повышение уровня этого биомаркера наблюдается при ожирении. Также очевидна связь с сердечно-сосудистыми заболеваниями и заболеваниями почек. Мочевая кислота также усугубляет инсулинорезистентность, гиперлипидемию и жировую дегенерацию печени. Также мочевая кислота обладает выраженным антиоксидантным действием. Некоторые исследования показывают, что повышение уровня мочевой кислоты и гомоцистеина вместе с окислительным стрессом может способствовать атеросклеротическому риску у пациентов, длительно принимающих ВК. В то же время, другие исследования показывают снижение мочевой кислоты в плазме крови у пациентов с ВК-индуцированным метаболическим синдромом [9].

Гормоны

Инсулин

Инсулин — это белковый гормон, который может вызывать увеличение веса путем прямого воздействия на жировую ткань и аппетит через гипогликемию.

Он вырабатывается в β -клетках островков Лангерганса поджелудочной железы и оказывает многостороннее влияние на обмен веществ практически во всех тканях. Основное действие инсулина заключается в регуляции углеводного обмена, в частности утилизации глюкозы в организме. Также инсулин может вызывать увеличение веса путем прямого воздействия на жировую ткань и аппетит через гипогликемию. Нормальный уровень инсулина натощак у здоровых людей обычно находится в диапазоне 3–25 ммоль/л, что соответствует приблизительно 0,05–0,42 ммоль/л. Однако у пациентов, принимающих ВК, концентрация инсулина может быть значительно выше и достигать уровня 0,85–1,7 ммоль/л [9].

Адипонектин

Адипонектин — это гормон, который синтезируется и секретируется белой жировой тканью, преимущественно адипоцитами висцеральной области. Адипонектин находится в достаточном количестве в крови (около 0,01% общего белка плазмы с общей концентрацией около 5–10 мкг/мл). Адипонектин участвует в регуляции уровня глюкозы и расщепления жирных кислот. У человека этот белок кодируется геном ADIPOQ. Концентрация адипонектина обратно связана с инсулинорезистентностью, сахарным диабетом 2 типа и дислипидемией. Адипонектин обладает противовоспалительным и антиатерогенным действием, он также обратно связан с рядом факторов риска сердечной ишемии у людей с ожирением и избыточной массой тела. Противовоспалительные эффекты адипонектина объясняются тем, что уровень адипонектина обратно пропорционален уровню С-реактивного белка, интерлейкина ИЛ-6 и ИЛ-10, а также подавляет выработку фактора некроза опухоли- α макрофагами. Высокий уровень адипонектина коррелирует с повышенной чувствительностью к инсулину и толерантностью к глюкозе. Известно, что ВК-индуцированное увеличение веса связано не только с повышенным уровнем инсулина и лептина, но и со снижением уровня адипонектина. Однако основные механизмы изменения уровня адипонектина при ВК-индуцированном метаболическом синдроме остаются неизвестными [9].

Хемерин

Хемерин — это адипокин, обладающий хемоаттрактантной активностью. Этот адипокин секретируется в виде неактивного пропротеина. Хемерин и его рецепторы в основном экспрессируются в жировой ткани. Было установлено, что хемерин, как адипокин, участвует в патофизиологии сердечно-сосудистых заболеваний. Плазменные концентрации хемерина были тесно связаны с ИМТ, триглицеридами и повышением АД. Высокие уровни хемерина в плазме крови у пациентов могут указывать на вовлечение этого адипокина в патогенез метаболического синдрома и на его роль в качестве раннего биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома. Клинические данные указывают на то, что уровень циркулирующего хемерина повышен у пациентов с ожирением, сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями [9].

Грелин

Грелин — это пептид, который участвует в регуляции аппетита и энергетического баланса. Грелин оказывает периферическое и центральное действие. В основном он выделяется X/A-подобными клетками в желудке, а также (в меньшей степени) в тонком кишечнике, почках, яичке, поджелудочной железе и головном мозге. Грелин оказывает широкий спектр эффектов на различные ткани и органы человеческого организма, включая стимуляцию секреции лактотрофов и кортикотрофов, влияние на функции желудочно-кишечного тракта и поджелудочной железы, регуляцию секреции инсулина, регуляцию обмена глюкозы и липидов, влияние на поведение и сон, а также регуляцию функций сердечно-сосудистой системы. Известна важная роль грелина и его рецептора, экспрессирующихся в ЦНС, в регуляции потребления пищи, что опосредуется их влиянием на нейропептид Y и пептидом, связанным с агутами. Грелин характерно увеличивает потребление пищи и массу тела благодаря своим орексигенным, адипогенным и соматотропным свойствам. Кроме того, грелин играет регуляторную роль в высвобождении гормона роста, участвует в обучении и памяти, модулирует мотивацию и вознаграждение и регулирует реакцию на стресс. Вскоре после его открытия в 1999 г. интерес к грелину в контексте эпилепсии значительно увеличивается. Было показано, что уровень грелина изменяется у пациентов с эпилепсией, а введение грелина в моделях доклинических припадков и эпилепсии считается противосудорожным. Однако точный механизм его эффектов еще предстоит понять. Также доказано, что уровень грелина в крови (плазме) снижается при ожирении и повышается при нервной анорексии у людей. Прогрессирующее снижение базального уровня грелина связано с увеличением ИМТ. Общий уровень грелина в плазме крови у пациентов с ожирением и сердечно-сосудистыми заболеваниями ниже, чем у пациентов без ожирения. Это объясняет интерес к грелину как перспективному биомаркеру ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Лептин

Лептин — это протеогормон, участвующий в модуляции аппетита, регуляции энергетического баланса и веса. Снижение уровня лептина приводит к увеличению веса. В частности, лептин воздействует на гипоталамус, чтобы уменьшить потребление пищи и увеличить расходы энергии. В периоды энергетического баланса (поддержания массы тела) концентрация лептина в крови отражает общее количество жира в организме человека. Лептин участвует в развитии периферической инсулинорезистентности, ухудшает действие инсулина на клетки, реагирующие на инсулин, и может вызывать инсулинорезистентность, влияя на секрецию инсулина. Было показано, что в печени человека лептин ослабляет ряд индуцированных инсулином механизмов действий, которые в конечном итоге приводят к инсулинорезистентности. У людей с сердечно-сосудистыми заболеваниями уровень лептина выше, чем у людей без сердечно-сосудистых заболеваний. Различные авторы утверждают, что уровень лептина в плазме крови является значимым биомаркером ВК-индуцированного метаболического синдрома и риска

развития сердечно-сосудистых заболеваний. В некоторых исследованиях показано увеличение ИМТ, уровня инсулина и нейропептида Y на 3-м месяце лечения ВК. Считается, что это увеличение также связано с уровнем инсулина и лептина в сыворотке крови или центральными и периферийными механизмами, индуцированными ВК. Повышение уровня лептина в сыворотке крови играет важную роль в увеличении веса у детей, связанном с приемом ВК [14].

Оментин

Человеческий оментин — это аминокислотный пептид. Его уровень снижен у пациентов с ожирением в связи с метаболическими нарушениями. Уровень циркулирующего оментина отрицательно коррелирует с рисками метаболического синдрома. Оментин был предложен в качестве биомаркера метаболического синдрома, а также был зарегистрирован как биомаркер эндотелиальной дисфункции у пациентов с метаболическим синдромом. Показано, что уровень оментита не изменяется при лечении вальпроатами, но также исследования на данную тему одиночные, что требует дальнейшего изучения оментина как потенциального метаболического биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Тестостерон

Тестостерон участвует в гомеостазе липидов в таких тканях, как печень, жировая ткань и скелетные мышцы. Уровень тестостерона снижается при сердечно-сосудистых заболеваниях и ВК-индуцированном метаболическом синдроме. Исследования показали более высокую распространенность метаболического синдрома у пациентов с низким уровнем тестостерона. Низкий общий уровень тестостерона и глобулина, связывающего половые гормоны, у мужчин коррелирует с гиперинсулинизмом и повышенными воспалительными цитокинами, которые сопровождают ожирение и увеличенную окружность талии. Однако результаты ранее проведенных исследований противоречивы, поскольку имеются исследования, подтверждающие повышение уровня тестостерона у женщин, принимающих ВК [9].

Паратиреоидный гормон

Паратиреоидный гормон — это полипептид, который синтезируется и расщепляется в активную форму в паращитовидной железе. Он участвует в контроле уровня кальция в крови, а также уровня фосфора и витамина D. При хроническом приеме ВК повышается риск переломов костей у пациентов с эпилепсией в результате ухудшения метаболизма костной ткани, что ряд авторов связывает с ВК-индуцированными нарушениями образования паратиреоидного гормона [15].

Тиреотропный гормон

Гормоны щитовидной железы необходимы для развития и регуляции метаболического состояния многих тканей. ВК-индуцированное нарушение функции щитовидной железы может препятствовать росту и развитию у детей и негатив-

но влиять на эндокринные гемостазы у взрослых. Повышение уровня тиреотропного гормона (ТТГ) ассоциируется с менее благоприятной концентрацией липидов. Кроме того, слегка повышенная концентрация ТТГ в сыворотке крови связана с увеличением частоты ожирения. Во многих публикациях отмечается, что повышенная концентрация ТТГ связана с развитием метаболического синдрома. Скорее всего, ВК влияет на микросомные ферментные системы печени и ускоряет обмен гормонов щитовидной железы. В частности, ферментно-индуцирующие антиэпилептические препараты, такие как карбамазепин и фенитоин, индуцировали ферментную систему печени P450, что привело к снижению сывороточного уровня тироксина (Т4) и свободного тироксина (fТ4). Кроме того, человеческая уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (УГТ) также может быть ответственной за глюкуронидацию и играть роль в метаболизме гормонов щитовидной железы, так как высокие уровни УГТ наблюдались после воздействия ВК в некоторых исследованиях. Поскольку ВК является установленным ингибитором ряда изоферментов цитохрома P450 печени, она может оказывать некоторое влияние на метаболизм гормонов щитовидной железы. Однако механизмы ВК-индуцированной дисфункции щитовидной железы не были хорошо установлены. ВК-опосредованное снижение концентрации Т4-связывающего глобулина в сыворотке крови, смещение из сайтов связывания белков и снижение активности Т4 5'-дейодиназы — все это возможные объяснения. Кроме того, ГАМК стимулирующие свойства ВК могут способствовать снижению высвобождения соматостатина, который ингибирует секрецию ТТГ. Также ВК может привести к дефициту цинка и селена, которые играют важную роль в синтезе гормонов щитовидной железы. Показано значительное влияние ВК на сывороточный уровень Т4 и ТТГ. У пациентов, принимающих ВК, уровни тироксина и свободного тироксина снижаются, в то время как уровни ТТГ могут быть значительно повышены в течение 6, 12 и 24 месяцев ВК-терапии. Тем не менее проведено недостаточно исследований, направленных на изучение взаимосвязи между монотерапией ВК, повышением уровня ТТГ в сыворотке крови и ВК-индуцированным метаболическим синдромом. Это может быть перспективной темой для новых исследований [9].

Другие органические соединения

Билирубин прямой и общий

Билирубин считается потенциально токсичным метаболитом катаболизма гема. Однако он обладает хорошо известными антиоксидантными и противовоспалительными свойствами, о чем свидетельствует его способность поглощать пероксильные радикалы, ингибировать окисление ЛПНП и подавлять экспрессию молекул клеточной адгезии, молекулы клеточной адгезии сосудов 1 (VCAM-1) и межклеточной адгезии 1 (ICAM-1) *in vitro*. Умеренно повышенный уровень билирубина отрицательно связан с развитием сердечно-сосудистых заболеваний и другими заболеваниями, опосредованными окислительным стрессом. Низкий уровень прямого билирубина в сыворотке крови связан с начальным и после-

дующим диагнозом сердечно-сосудистых заболеваний, критериями метаболического синдрома на начальной стадии и критериями быстрой глюкозы при последующем наблюдении. Было показано, что уровень непрямого билирубина в сыворотке крови статистически значимо связан только с критериями метаболического синдрома на начальной стадии.

При ожирении и метаболическом синдроме, когда усиливается окислительный стресс, увеличивается потребление билирубина, что приводит к снижению уровня билирубина в сыворотке крови, что ведет к повышению риска сердечно-сосудистых заболеваний, вызывая дисфункцию эндотелия, учитывая антиоксидантные свойства билирубина. Связь между уровнем прямого билирубина в сыворотке крови и сердечно-сосудистыми заболеваниями также была показана во многих исследованиях. Гепатотоксичность ВК связана с образованием реактивных метаболитов ВК, ингибирующих путь митохондриального β -окисления, чрезмерным окислительным стрессом и генетическими вариантами генов, кодирующих некоторые печеночные ферменты, такие как митохондриальная КФС1, *POLG*, глутатион S-трансфераза, митохондриальная СОД2, УГТ, а также генов, кодирующих изоферменты цитохрома P450 (*CYP*). Генетические и врожденные метаболические ошибки, связанные с митохондриальным окислением жирных кислот, могут повысить риск ВК-индуцированной гепатотоксичности и ВК-индуцированной гипербилирубинемии. Сообщалось об острой печеночной недостаточности и смерти от ВК-индуцированного повреждения печени у пациентов с наследственными нейрометаболическими синдромами, вызванными мутациями в гене *POLG* (например, синдром Альперса–Хаттенлохера). В митохондриях ВК β -окисляется, а промежуточными продуктами являются 2-ене-ВК, 3-кето-ВК, пропил-КоА и пентаноил-КоА (преобразованные в пропил-КоА и ацил-КоА). В митохондриях КоА-производные реконвертируются в производные карнитина. В отличие от КоА, производные карнитина могут выходить из митохондрий и гепатоцитов и выводиться через почки. Это является причиной возможного истощения карнитина на фоне приема ВК. Окислительное напряжение в митохондриях вызвано ингибированием цепи переноса электронов ВК/метаболитами, что приводит к образованию супероксида. С помощью фермента СОД2 образуется перекись водорода, которая может быть восстановлена глутатионом. Кроме того, ВК также индуцируют гепатотоксичность путем утечки лизосомной мембраны, а также АФК, которые образуются в результате метаболической активации изофермента *CYP2E1* цитохрома P450 печени. *CYP2E1* является эффективным изоферментом для производства АФК и одним из самых мощных индукторов окислительного стресса в клетках. ВК-индуцированное образование АФК, по-видимому, было защищено ингибиторами *CYP2E1*. Суммарный эффект этих механизмов может объяснить перспективы использования уровня прямого и непрямого билирубина как биомаркеров ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Адипоцитарный связывающий белок

Адипоцитарный белок, связывающий жирные кислоты (А-ФАВР), — это небольшой липид-связывающий белок, являющийся адипокином. Он вырабатывается преимущественно адипоцитами, но также и макрофагами и эндотелиальными клетками. Связь между метаболическим синдромом и уровнем А-ФАВР в сыворотке крови имеет чувствительность 40% и специфичность 99% при уровне белка 16 мг/л. Кроме того, сывороточный уровень А-ФАВР повышен у пациентов с семейной комбинированной гиперлипидемией и у пациентов с неалкогольной жировой болезнью печени, которая считается печеночным проявлением сердечно-сосудистых заболеваний. Повышенный уровень А-ФАВР также связан с диастолической дисфункцией левого желудочка при ожирении, характерным клиническим проявлением метаболического синдрома, что позволяет предположить, что А-ФАВР связан с кардиометаболическими нарушениями. Высокий уровень А-ФАВР может быть прогностическим фактором развития ВК-индуцированного метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Сообщалось о других ВК-индуцированных НР, таких как стеатоз печени. Механизмы развития ВК-индуцированной гепатотоксичности, особенно при жировых заболеваниях печени, исследовались в течение многих лет, но до сих пор не полностью поняты. Несколько исследований показали, что ингибирование митохондриального β -окисления является важнейшим механизмом для ВК-индуцированного стеатоза и жировой дегенерации печени, поскольку было обнаружено, что ограничивающий скорость фермент карнитин пальмитоилтрансфераза 1а ингибируется ВК. Кроме того, анализ данных интегративной омики показал, что повторное дозирование ВК модулирует как экспрессию генов, так и уровень метилирования ДНК генов *PPAR α* , *PPAR γ* и *CD36* в первичных гепатоцитах человека. Эти результаты свидетельствуют о том, что сложные механизмы участвуют в ВК-индуцированном стеатозе и жировых заболеваниях печени. Экспрессия *PXR* и *FAH4* обычно повышена после обработки ВК в клетках HepG2. Таким образом, А-ФАВР может стать биомаркером ВК-индуцированного метаболического синдрома в будущем [9].

С-пептид

С-пептид — это полипептид, образующийся при расщеплении проинсулина пептидазами. Вместе с образовавшимся инсулином С-пептид секретируется в кровоток. Он вырабатывается в равных молярных количествах по отношению к инсулину, в основном почками. С-пептид имеет период полураспада в 3–4 раза больше, чем у инсулина. Он используется для диагностики инсулин-зависимых заболеваний и может быть биомаркером для мониторинга ВК-индуцированного метаболического синдрома. Поскольку на каждую молекулу инсулина приходится одна молекула С-пептида, он является хорошим биомаркером для оценки количества эндогенного инсулина. Уровень С-пептида выше у пациентов с гипергликемией и сахарным диабетом. Роль С-пептида рассматривается как прогностический биомаркер сердечно-сосудистых

заболеваний у пациентов с ВК-индуцированным метаболическим синдромом [9].

Цистатин-С

Цистатин-С (цис-С) — это белок массой 15 кДа, который действует как негативный регулятор проатерогенных цистеиновых протеаз. Он также является новым биомаркером функции почек и сердечно-сосудистой системы. Поскольку пациенты с метаболическим синдромом и сердечно-сосудистыми заболеваниями имеют высокий риск развития почечной недостаточности, цис-С был предложен в качестве чувствительного эндогенного сывороточного биомаркера для изменения скорости гломерулярной фильтрации. Роль цис-С в развитии ВК-индуцированного метаболического синдрома нуждается в дальнейших исследованиях [9].

Ферритин

Ферритин — это белок и основное внутриклеточное депо железа. Он синтезируется в гепатоцитах. Уровень сывороточного ферритина является биомаркером для оценки перегрузки организма человека железом. Кроме того, повышенный уровень ферритина является биомаркером окислительного стресса, метаболического синдрома и сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение ферритина в сыворотке крови характерно для некоторых наследственных метаболических заболеваний, включая семейную комбинированную гиперлипидемию и семейную гипертриглицеридемию. Результаты исследований не однозначны, поскольку в одних исследованиях показано отсутствие изменения уровня ферритина на фоне развившейся ВК-индуцированной анемии, а также апластического синдрома, а в других исследованиях продемонстрировано повышение уровня ферритина после 2–3 лет приема ВК, особенно у мужчин старше 60 лет. Тем не менее исследование уровня ферритина как биомаркера развития ВК-индуцированного метаболического синдрома требует дальнейшего изучения [9].

Фибриноген

Фибриноген — это растворимый плазменный гликопротеин, синтезируемый печенью. Он преобразуется тромбином в фибрин во время свертывания крови. Образовавшийся фибрин под действием активного фактора свертывания XIII выпадает в осадок в виде белых нитей фибрин-полимера. Вместе с ингибитором активатора плазминогена-1 высокий уровень фибриногена в плазме способствует повышению сердечно-сосудистого риска, характерного для людей с сахарным диабетом. Гиперфибриногенемия давно рассматривается как биомаркер метаболического синдрома. При приеме ВК возможно развитие таких НР, как тромбоцитопения, аномальная функция тромбоцитов, снижение концентрации фактора фон Виллебранда, аномальное время кровотечения, активированное частичное время тромбопластина со снижением уровня фибриногена и длительным протромбиновым временем. Уровень фибриногена рассматривается как клинически значимый биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Фактор роста фибробластов

Фактор роста фибробластов 21 (ФРФ-21) — это полипептид, вырабатываемый преимущественно в тканях печени. Он оказывает благоприятное воздействие на метаболизм глюкозы и липидов и обладает высокой чувствительностью к инсулину. Уровень ФРФ-21 в сыворотке крови был значительно выше у людей с избыточным весом/ожирением, чем у людей с нормальным или недостаточным весом. Уровень ФРФ-21 положительно коррелирует с ожирением, уровнем инсулина натощак и ТГ и отрицательно — с уровнем ЛПНП. ФРФ-21 является функциональным цитокином для метаболической регуляции, в том числе у пациентов, принимающих ВК. Серологические исследования свидетельствуют о том, что пациенты, получающие ВК, имеют повышенное содержание ФРФ-21. У пациентов с биполярным аффективным расстройством уровень ФРФ-21 значительно повышался на фоне длительного приема ВК, а высокий уровень ФРФ-21 значительно коррелировал с исходом лечения и развитием ВК-индуцированного метаболического синдрома. Эти результаты показали, что ФРФ-21 является клинически значимым биомаркером ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин

Моноцитарный хемоаттрактантный протеин 1 (МХП-1) считается ключевым цитокином в наборе моноцитов из крови в ранние атеросклеротические поражения и играет важную роль в развитии атеросклероза, секретируется адипоцитами. Уровень МХП-1 выше у пациентов с сахарным диабетом и ассоциируется с легкой системной воспалительной реакцией. Повышенные уровни МХП-1 также наблюдались у пациентов с сахарным диабетом 2 с метаболическим синдромом. В экспериментах показано значительное повышение уровня МХП-1 на терапии вальпроатами. Кроме того, известно об ингибировании экспрессии МХП-1 вальпроатами. Эти результаты демонстрируют, что МХП-1 можно рассматривать как потенциальный биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Ингибитор активатора плазминогена 1

Ингибитор активатора плазминогена-1 (РАI-1) — это белок системы свертывания крови. Он является членом белков суперсемейства ингибиторов сериновых протеаз (серпинов). РАI-1 является основным и быстродействующим ингибитором фибринолитической системы, который иногда называют протромботическим адипокином. Повышенный уровень РАI-1 в плазме крови является общим признаком у пациентов с метаболическим синдромом, сердечно-сосудистыми заболеваниями и напрямую связан с тяжестью заболевания. Лечение вальпроатами снижает уровень РАI-1 в плазме и изменяет фибринолитический баланс, измеряемый как соотношение ингибитора активатора t-РА/плазминогена 1 (t-РА/РАI-1), в профибринолитическом направлении. Эффект объясняется тем, что ВК является селективным ингибитором деацетилазы гистонов класса I и, таким образом, влияет на эпигенетическую регуляцию экспрессии генов. Это может

частично объяснить снижение заболеваемости инфарктом миокарда при лечении ВК, наблюдаемое в недавних фармакоэпидемиологических исследованиях. Однако полученные результаты дискуссионны. Изучение PAI-1 как биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома продолжается [9].

Ретинол-связывающий белок

Ретинол-связывающий белок 4 (РСБ-4) является транспортным белком для ретинола. Этот белок вырабатывается преимущественно в печени, но также адипоцитами при ожирении, что способствует нарушению действия инсулина. В кросс-секционном исследовании было обнаружено, что плазменный уровень РСБ-4 постепенно повышается с увеличением количества компонентов метаболического синдрома. Более того, повышенный уровень РСБ-4 в плазме крови был связан с неблагоприятным профилем биомаркеров окислительного стресса и воспаления. Уровень РСБ-4 в крови коррелирует с отношением объема талии к объему бедер или площадью висцерального жира и может использоваться в качестве прогностического биомаркера метаболического синдрома. Показано, что ВК снижает уровень РСБ-4 в крови (сыворотке, плазме), что может свидетельствовать о его потенциальной роли как биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Фактор некроза опухоли альфа

Фактор некроза опухоли альфа (ФНО α) является провоспалительным цитокином, который изменяет функцию жировой ткани, влияет на адипогенез и участвует в осложнениях, связанных с ожирением. Уровень ФНО α повышен у пациентов с сахарным диабетом и сердечно-сосудистыми заболеваниями. Однако результаты ранее проведенных исследований неоднозначны, поскольку в одних исследованиях показано, что ВК подавляет выработку ФНО α путем ингибирования активации NF- κ B, а в других — что ВК способствует высвобождению ФНО α из активированных астроцитов, индуцируя нейронный апоптоз. Таким образом, ФНО α может рассматриваться как клинически значимый биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома в будущем [9].

Нейропептид Y

Нейропептид Y — это пептид, содержащийся в головном мозге и вегетативной нервной системе, который связан с тревогой, депрессией, эпилепсией, обучением и памятью, сном, ожирением и циркадными ритмами. В последнее время нейропептид Y привлек большое внимание как эндогенное противоэпилептическое и антидепрессантное соединение, так как препараты с антиэпилептическими и/или стабилизирующими свойствами могут оказывать свое действие за счет увеличения концентраций нейропептида Y. В экспериментах показано повышение уровня мРНК и нейропептида Y человека после хронического приема вальпроатов в терапевтических дозах. Кроме того, повышение регуляции нейропептида Y может повлиять на противораковое лечение нейробластом с помощью

ВК, а противодействующие гипоталамическому нейропептиду Y эффекты могут помочь улучшить профилактику ВК-индуцированного увеличения веса и ожирения, не мешая желаемым центральным эффектам ВК. Таким образом, нейропептид Y может рассматриваться как потенциальный биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [16].

Липиды

Аполипопротеин

Аполипопротеин А1 (апо-А1) является основным структурным белком, содержащимся в ЛПВП. Этот липопротеин играет важную роль в транспорте холестерина, перемещая избыток холестерина из тканей в печень. Апо-А1 обычно присутствует в высоких концентрациях в плазме и внесосудистых тканях. Он синтезируется в кишечнике и печени. Измерение уровня апо-А1 оказалось очень полезным для диагностики и мониторинга генетических заболеваний, таких как болезнь Танжера, связанных с низким уровнем ЛПВП. Соотношение апо-В и апо-А1 выше при метаболическом синдроме и это является прогностическим биомаркером метаболического синдрома и пред-метаболического синдрома. Сывороточный уровень апо-А1 является перспективным биомаркером для диагностики ВК-индуцированного метаболического синдрома в будущем [9].

Аполипопротеин В

Аполипопротеин В (апо-В) играет важную роль в метаболизме холестерина. В каждой частице хиломикронов, липопротеинов очень низкой плотности (ЛПОНП) и ЛПНП обнаружена одна молекула апо-В. Апо-В составляет большую часть общего количества белков ЛПНП и имеет две формы: первая форма в основном синтезируется печенью и способствует транспорту холестерина из ЛПНП в различные ткани, действуя как лиганд для рецепторов ЛПНП; вторая форма производится только кишечником и участвует в катаболизме остатков хиломикронов в печени. Многие исследования подтвердили наличие корреляции между апо-В-содержащими липопротеинами и развитием атеросклероза. Концентрация апо-В может быть более показательной для сердечно-сосудистых заболеваний у пациентов, принимающих ВК, чем использование традиционных биомаркеров ВК-индуцированного метаболического синдрома. Также была обнаружена ассоциация между компонентами метаболического синдрома и более высокими сывороточными уровнями апо-В, что объясняет повышенный интерес исследователей к этому биомаркеру ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Свободные жирные кислоты

Свободные жирные кислоты (СЖК) являются важным источником энергии для организма. Когда ТГ в жировой ткани подвергаются липолизу, СЖК высвобождаются в кровь. Этот процесс ингибируется инсулином и стимулируется

катехоламинами, глюкагоном и кортикоидами надпочечников. В крови СЖК связываются с альбумином и транспортируются к различным тканям организма. Мышцы и сердце используют СЖК в качестве основного источника энергии. Печень окисляет СЖК или образует ТГ. Кроме того, СЖК, наряду с холестерином, являются основными структурными компонентами ядер ЛПНП и ЛПВП, а также мембранных фосфолипидов. Многие исследования связывают повышенную концентрацию СЖК в плазме крови с сахарным диабетом 2, ожирением и другими инсулин-резистентными состояниями. СЖК участвуют в воспалительном процессе, а повышенные концентрации СЖК в крови могут привести к развитию ишемической болезни сердца. Структура жирных кислот сыворотки крови, отражающая низкий уровень линолевой кислоты и высокий уровень насыщенных жирных кислот, была тесно связана с сердечно-сосудистыми заболеваниями у лиц с ишемической болезнью сердца. Профиль эритроцитов не только показывает ассоциацию с метаболическим синдромом, но и коррелирует с большинством его отдельных компонентов. Стоит отметить, что отдельный анализ различных СЖК является более точным подходом для определения их роли в патогенезе метаболического синдрома. Будучи простой жирной кислотой, ВК является субстратом для пути β -окисления СЖК, которое происходит в основном в митохондриях. Токсичность ВК долгое время считалась обусловленной в первую очередь ее вмешательством в митохондриальное β -окисление. Результаты исследований показывают, что ВК может влиять на повышение уровня СЖК в крови и способствовать не только развитию жировой болезни печени, но и развитию ВК-индуцированного метаболического синдрома. Однако имеются противоречащие результаты исследований, где ВК снижала сывороточный уровень СЖК. Тем не менее СЖК могут рассматриваться как клинически значимый биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Оксисленный липопротеин низкой плотности

Оксисленному ЛПНП (ОЛПНП) приписываются многочисленные про- и антиатерогенные свойства. Тем не менее ОЛПНП не определен и не охарактеризован, поскольку его компоненты и состав меняются в зависимости от источника, способа получения, хранения и использования. Он содержит неокисленные и окисленные производные жирных кислот как в эфирной, так и в свободной форме, продукты их распада, холестерин и его окисленные продукты, белки с окисленными аминокислотами и поперечными связями, полипептиды с различной степенью ковалентной модификации продуктами окисления липидов и многое другое. Считается, что ОЛПНП связаны с факторами сердечно-сосудистого риска при сахарном диабете. Повышенные уровни циркулирующих в крови ОЛПНП были обнаружены в различных когортах больных с метаболическим синдромом. Длительное использование ВК связано с нарушениями обмена веществ, такими как увеличение массы тела, и может быть изменением липидных профилей, которые способствуют сердечно-сосудистым событиям, однако эти эффекты не были полностью определены. Исследований на данную тему недостаточно, поэтому

ОЛПНП как биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома требует дальнейшего изучения [9].

Холестерин

Холестерин — это органическое соединение, природный жирный (липофильный) спирт, содержащийся в клеточных мембранах всех живых организмов. Традиционные сывороточные или плазменные биомаркеры этой группы включают ТГ, ЛПНП и ЛПВП (или соотношение ТГ/ЛПВП). Дислипидемия характеризуется спектром качественных и количественных липидных расстройств, которые приводят к нарушениям структуры, метаболизма и биологической активности атерогенных и антиатерогенных липопротеинов. Этот процесс включает в себя увеличение хиломикрон, ЛПНП, липопротеинов, содержащих апо-В и ТГ, и низкие уровни ЛПВП. Однако роль ЛПНП как клинически значимого биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома нуждается в уточнении [9].

Липопротеин высокой плотности

У людей с ожирением атерогенная дислипидемия является очень распространенным и важным фактором повышенного риска сердечно-сосудистых заболеваний. В снижении уровня ЛПВП в ожирении участвуют несколько факторов и механизмов, а количество и качество ЛПВП тесно связаны с уровнем адипонектина и биоактивным липидным сфингозин-1-фосфатом. Недавние исследования показали, что ожирение глубоко изменяет метаболизм ЛПВП, что приводит к изменению распределения, состава и функции подкласса ЛПВП. В исследованиях показано, что в течение первого месяца лечения вальпроатами средний ИМТ значительно увеличился, а средний уровень ЛПВП значительно снизился. В целом, ЛПВП могут быть рассмотрены как биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Ферменты

Супероксиддисмутаза

Супероксиддисмутаза (СОД) относится к группе ферментов металлопротеаз. СОД образует переднюю линию защиты от повреждений, вызванных АФК. Эти белки катализируют расщепление свободного радикала супероксид-аниона (O_2^-) на молекулярный кислород и перекись водорода (H_2O_2) и снижают уровень O_2^- , который в избыточных концентрациях повреждает клетки. СОД является важным компонентом антиоксидантных защитных механизмов. Уровень СОД отрицательно коррелирует с компонентами метаболического синдрома. С одной стороны, сниженные уровни СОД определяются у людей с метаболическим синдромом. С другой стороны, ВК ингибирует активность СОД и, тем самым, служит механизмом, с помощью которого воздействие ВК увеличивает уровень АФК и изменяет внутриклеточные окислительно-восстановительные процессы и может способствовать развитию ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Гамма-глутамилтрансфераза

Гамма-глутамилтрансфераза (ГГТ) — это белок клеточной поверхности, который способствует внеклеточному катаболизму глутатиона. Этот белок расположен на внешней поверхности клеточной мембраны многих тканей, в основном в печени, почках и поджелудочной железе. В сыворотке крови ГГТ переносится в основном липопротеинами или альбумином. Сывороточный уровень ГГТ зависит от нескольких факторов: употребления алкоголя, содержания жира в организме, уровня липопротеинов и глюкозы в плазме крови; применения различных лекарственных средств. Повышенный сывороточный уровень ГГТ является биомаркером развития сердечно-сосудистых заболеваний. Повышение уровня ГГТ тесно связано с печеночным стеатозом, а стеатоз ассоциируется с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Также была подтверждена ассоциация между повышенным сывороточным уровнем ГГТ и артериальной гипертонией, повышенным риском сахарного диабета 2 типа. Повышение уровня ГГТ в сыворотке в значительной степени отражает наличие эктопического жира в печени или вторичного воспаления в целом. ГГТ используется в качестве чувствительного биомаркера повышенного окислительного стресса. Показано, что ВК способствует повышению сывороточного уровня ГГТ, поэтому сывороточный уровень ГГТ может быть рассмотрен как биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза

Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А (Ап-ФЛА-2) — фермент, который является потенциально полезным плазменным биомаркером, ассоциированным с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Ап-ФЛА-2 гидролизует окислительно модифицированные полиненасыщенные жирные кислоты, производя лизофосфатидилхолин и окисленные неэстеризованные жирные кислоты. Активность этого фермента сильно зависит от уровня ферритина, ЛПВП и апо-В100. Повышенная восприимчивость к окислению проявляется повышенным уровнем ферритина, низким уровнем ЛПВП и сниженным уровнем антиоксидантных витаминов. Однако исследований ассоциации между приемом ВК и уровнем Ап-ФЛА-2 в крови недостаточно, чтобы предложить его в качестве биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Амилаза

Амилаза — это пищеварительный фермент, преимущественно секретирующийся поджелудочной железой и слюнными железами и содержащийся в других тканях на очень малых уровнях. Основная функция амилаз заключается в гидролизе гликозидных связей в молекулах крахмала, преобразовании сложных углеводов в простые сахара. Повышенный сывороточный уровень амилазы может быть вызван увеличением ее производства поджелудочной железой или экстрапанкреатическими тканями или снижением скорости клиренса. Слюнная амилаза может быть преимущественно снижена у людей с ожирением. В некоторых исследованиях показана положительная корреляция между общим уровнем

амилазы и ВК в сыворотке, хотя ни у одного из пациентов не было симптомов, указывающих на острый или хронический панкреатит, и результаты их ультразвукового исследования были нормальными. В других работах показано, что активность амилазы поджелудочной железы в сыворотке крови значительно снизилась через 6 и 12 месяцев лечения вальпроатами, в то время как общая активность амилазы и липазы в сыворотке не показала каких-либо существенных изменений через 6 или 12 месяцев лечения. Непанкреатическая изоферментная активность амилазы была значительно выше через 6 и 12 месяцев лечения вальпроатами. В 13% случаев был слегка повышен общий уровень амилазы в сыворотке крови через 6 и 12 месяцев лечения. Не было существенной корреляции уровней амилазы поджелудочной железы в сыворотке крови или непанкреатических изоферментов амилазы с уровнем ВК в сыворотке крови через 6 и 12 месяцев лечения. Активность неподжелудочной амилазы, вероятно полученной из слюны, может быть увеличена у детей, получающих монотерапию ВК. Все испытуемые оставались без клинических симптомов панкреатита в течение всего периода исследования. Результаты этих исследований демонстрируют, что сывороточная и слюнная амилаза может рассматриваться как биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Витамины

Витамин D

25-гидроксивитамин D является формой витамина D, вырабатываемой в печени путем гидроксирования витамина D3 (холекальциферола) ферментом витамин D 25-гидроксилазой. Снижение уровня 25-гидроксивитамина D (25(OH)D) и повышение уровня паратиреоидного гормона было связано как с развитием метаболического синдрома, так и с каждым из его отдельных компонентов. Предполагается, что снижение уровня 25(OH)D в крови при метаболическом синдроме связано с связыванием 25(OH)D в жировой ткани, а повышение паратиреоидного гормона считается компенсаторным механизмом для низкого уровня 25(OH)D. Некоторые авторы утверждают, что сывороточный уровень 25(OH)D, но не паратиреоидного гормона, был значительно ассоциирован с метаболическим синдромом и его компонентами. Большинство исследований показали, что монотерапия ВК оказывает негативное влияние на уровень витамина D в крови, независимо от возраста пациентов и региона их проживания, и повышает риск развития ВК-индуцированного метаболического синдрома [15].

Витамина E

Альфа-токоферол, основная форма витамина E, действует как антиоксидантный витамин в организме человека. В ряде исследований сообщалось, что концентрация витамина E в сыворотке крови у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями ниже, чем в контрольной группе. Это свидетельствует о несбалансированном окислительно-восстановительном статусе сыворотки крови и снижении антиоксидантной способности липидов при сердечно-сосудистых заболе-

ваниях. Хроническое лечение вальпроатами снижает уровень антиоксидантов, таких как витамин Е и глутатионпероксидаза, что еще больше указывает на роль окислительного стресса в развитии ВК-индуцированных метаболических НР. Исходя из этого, сывороточный уровень витамина Е может рассматриваться как клинически значимый биомаркер ВК-индуцированного метаболического синдрома [9].

Прочие биомаркеры

Лиганд CD40

Лиганд CD40 (CD40L) является провоспалительным медиатором, который экспрессируется на CD4+ Т-клетках и активируется тромбоцитами. CD40L экспрессируется в эндотелии сосудов и его уровень в крови повышается при сердечно-сосудистых заболеваниях. Так, уровень CD40L в плазме выше у пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями и ишемической болезнью сердца. Взаимодействие CD40L-CD40 играет важную роль в каскаде воспалительных и проатеротромботических реакций. ВК снижает уровень sCD40L в плазме и в промытых тромбоцитах человека, которые являются основным источником циркулирующего sCD40L. Роль CD40 в развитии ВК-индуцированного метаболического синдрома продолжает изучаться [14–16].

МОЧЕВЫЕ БИОМАРКЕРЫ ВАЛЬПРОАТ-ИНДУЦИРОВАННОГО МЕТАБОЛИЧЕСКОГО СИНДРОМА

Прогрессирование метаболического синдрома производит непрерывное и монотонное изменение метаболома мочи, характеризующееся повышающим или понижающим уровнем соответствующих метаболитов.

Углеводы

Глюкоза

Глюкоза является наиболее изученным мочевым биомаркером при метаболическом синдроме в целом и ВК-индуцированном метаболическом синдроме в частности. В норме в моче практически не содержится глюкозы. Ее уровень составляет 0–0,8 ммоль/л. С другой стороны, у пациентов с сахарным диабетом при гипергликемии может усиливаться фильтрация глюкозы и отмечается перегрузка канальцевой транспортной способности почек. Глюкозу в моче можно определить колориметрическим методом, а также с помощью спектроскопии ядерного магнитного резонанса. Нарушенный метаболизм глюкозы является хорошо изученным фактором риска развития сердечно-сосудистых заболеваний. Нарушенный метаболизм глюкозы и повышение ее экскреции с мочой связаны с инсулинорезистентностью, преддиабетическим и диабетическим состояниями. Повышенное содержание глюкозы в моче может быть биомаркером ВК-индуцированной инсулинорезистентности [9].

Мальтитол

Мальтитол — это полиол, используемый в качестве альтернативы сахару, рекомендованный лицам, подверженным риску сахарного диабета 2. Однако роль этого потенциального биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома не ясна [9].

АМИНОКИСЛОТЫ

Ароматические аминокислоты

Ароматические аминокислоты (ААК) включают фенилаланин, триптофан и тирозин. В исследовании с участием пациентов с метаболическим синдром сывороточные уровни ААК были связаны с риском сахарного диабета 2 типа. В последние годы ААК были предложены в качестве мочевых биомаркеров метаболического синдрома, но при ВК-индуцированном метаболическом синдроме этот биомаркер не исследовался [9].

Гистидин

Гистидин является незаменимой аминокислотой. Он содержится в красном мясе и рыбе и присутствует в организме человека в различных формах, включая свободные гистидин, N α-ацетилгистидин, его содержащий белок и его содержащие дипептиды, такие как карнозин и ансерин. Снижение уровня гистидина в моче может быть биомаркером метаболического синдрома и связано с нарушением концентрации эндогенных лигандов имидазолина и α2-адренергических рецепторов, что в конечном итоге связано с эпизодами артериальной гипертензии. Роль гистидина как потенциального мочевого биомаркера ВК-индуцированного метаболического синдрома нуждается в дальнейшем исследовании [9].

Кислоты

Салицилуриновая кислота

Салицилуриновая кислота является глициновым конъюгатом салициловой кислоты, который образуется из ацетилсалициловой кислоты после перорального введения. Он гидролизуется эфиразами печени и крови и является основной формой, при которой салицилаты выводятся из организма через почки. Повышенный мочевого уровень салицилуриновой кислоты показан при инсулинорезистентности и метаболическом синдроме. Роль этого метаболического мочевого биомаркера при ВК-индуцированном метаболическом синдроме пока не известна [9].

4-гидроксифенилпирувиновая кислота

Как известно, 4-гидроксифенилпирувиновая кислота (4-ГФПК) является промежуточным продуктом в метаболизме тирозина. Повышение 4-ГФПК в крови и моче можно рассматривать как показатель тирозинемии. Также в последние годы 4-ГФПК рассматривают как мочевого биомаркер метаболического синдрома,

но роль этого биомаркера при ВК-индуцированном метаболическом синдроме на ранних стадиях исследования и недостаточно ясна [9].

Резюмируя, следует отметить, что по мере изучения фармакометабономики ВК и ВК-индуцированного метаболического синдрома число клинически значимых и перспективных в будущем кровяных (сывороточных и плазменных) и мочевых биомаркеров (табл. 6, табл. 7) увеличивается.

Таблица 6

**Кровяные (сывороточные и плазменные) биомаркеры
вальпроат-индуцированного метаболического синдрома [9]**

Биомаркер	Справочные значения	Изменение показателей метаболизма	Симптом
Углеводы			
Глюкоза	7,19 ± 0,94 ммоль/л	Вариабельный	Инсулинорезистентность, гиперинсулинемия
Кислоты			
Мочевая кислота	335,67 ± 94,77 ммоль/л	Вариабельный	Артериальная гипертензия, инсулинорезистентность, гиперурикемия
Гормоны			
Адипонектин	13 086,6–14 196,7 нг/мл	Низкий	Инсулинорезистентность
Хемерин	78,12–112,10 нг/мл	Высокий	Ишемическая болезнь сердца
Грелин	110,2 ± 41,23 пг/мл	Высокий	Ожирение
Инсулин	0,85–1,7 ммоль/л	Высокий	Инсулинорезистентность
Лептин	8,54–14,4 нг/мл	Высокий	Инсулинорезистентность, лептиновая резистентность
Оментин	140,19 ± 7,35 нг/мл	Нормальный	Инсулинорезистентность
Паратиреоидный гормон	15–65 пг/мл	Высокий	Сердечно-сосудистые заболевания
Тестостерон	М 270–1,070 нг/дцл Ж 15–70 нг/дцл	Вариабельный	Ожирение
Тиреоидный стимулирующий гормон	0,4–5,5 мМЕ/мл	Вариабельный	Сердечно-сосудистые заболевания
Другие органические соединения			
Билирубин прямой и общий	2,5–9 ммоль/л	Высокий	Спорный

Биомаркер	Справочные значения	Изменение показателей метаболизма	Симптом
Белки			
Связывающий жирные кислоты белок адипоцитов	20,2–32,3 мкг/л	Высокий	Ожирение, кардиометаболические нарушения
С-пептид	1,1–0,9 нг/мл	Спорный	Связанные с инсулином заболевания
Цистатин С	0,5–0,89 ± 0,23 мг/л	Высокий	Кардиометаболические нарушения
Ферритин	М 20–250 мкг/л Ж 10–120 мкг/л	Спорный	Оксидативный стресс, кардиометаболические нарушения
Фибриноген	0,53–1,6 г/л	Низкий	Кровотечение
Фактор роста фибробластов 21	107,44 ± 18,07 – 204,19 ± 53,57 пг/мл	Высокий	Ожирение, каротидный атеросклероз
Хемоаттрактант моноцитов протеин-1	300–500 пг/мл	Спорный	Ишемическая болезнь сердца
Ингибитор активатора плазминогена-1	1–24 Е/мл	Низкий	Профибринолитический эффект, сердечно-сосудистые заболевания
Ретинол-связывающий белок 4	6–400,0 нг/мл	Низкий	Сахарный диабет, инсулинорезистентность
Фактор некроза опухоли α	< 8,1 пг/мл	Вариабельный	Ишемическая болезнь сердца
Нейропептид Y	16 нМ	Высокий	Гиперинсулинемия
Липиды			
Окисленный липопротеин низкой плотности	26–117 МЕ/л	Вариабельный	Кардиометаболические нарушения
Холестерин	3–6 ммоль/л	Вариабельный	Спорный
Аполипопротеин А1	0,99 ± 0,29 г/л	Низкий	Спорный
Аполипопротеин В	0,97–0,09 г/л	Низкий	Спорный
Свободные жирные кислоты	М 8,3–10,9 мг/мл, Ж 11,4–13,6 мг/мл	Высокий	Инсулинорезистентность
ЛПВП	2,89–0,23 ммоль/л	Низкий	Инсулинорезистентность
ЛПНП	0,94 ± 0,23 ммоль/л	Низкий	Спорный

Биомаркер	Справочные значения	Изменение показателей метаболизма	Симптом
Триглицериды	3,19–0,21 ммоль/л	Высокий	Дислипидемия, ожирение
Ферменты			
Супероксиддисмутаза	1200–2000 ЕД/г	Низкий	Оксидативный стресс, воспаление
Гамма-глутамил трансфераза	М 10–71 ЕД/л Ж 6–42 ЕД/л	Высокий	Оксидативный стресс, воспаление
Липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А	<200 мг/мл	Вариабельный	Спорный
Амилаза	28–85 ЕД/л	Вариабельный	Спорный
Витамины			
Витамин D	30–100 мг/мл	Низкий	Сердечно-сосудистые заболевания
Витамин E	5,00–18,00 мг/мл	Низкий	Оксидативный стресс

Таблица 7

Мочевые биомаркеры вальпроат-индуцированного метаболического синдрома

Биомаркер	Справочные значения	Изменения в МС	Симптомы МС
Углеводы			
Глюкоза	0–0,8 ммоль/л	Высокий	Инсулинорезистентность
Мальтитол	Нет	Высокий	Инсулинорезистентность
Аминокислоты			
Ароматические аминокислоты	Нет	Высокий	Сахарный диабет 2 тип
Гистидин	52–162 ммоль/мл	Низкий	Артериальная гипертензия
Триптофан	0,4–1,4 мг	Высокий	Сердечно-сосудистые заболевания
Органические кислоты			
Салицилуровая кислота	Нет	Высокий	Ожирение
4-гидроксифенилпири-виноградная кислота	Нет	Высокий	Инсулинорезистентность

Общие рекомендации по выбору препаратов-корректоров нежелательных реакций токсических метаболитов вальпроевой кислоты в зависимости от генетически-детерминированного нарушения Р-окисления, глюкуроидации и ацетилирования

Фармакогенетически-информированная фармакометабомика ВК позволяет по-новому взглянуть не только на прогнозирование и диагностику ВК-индуцированных метаболических нарушений, но и разработать новый персонализированный подход к их коррекции (рис. 4).

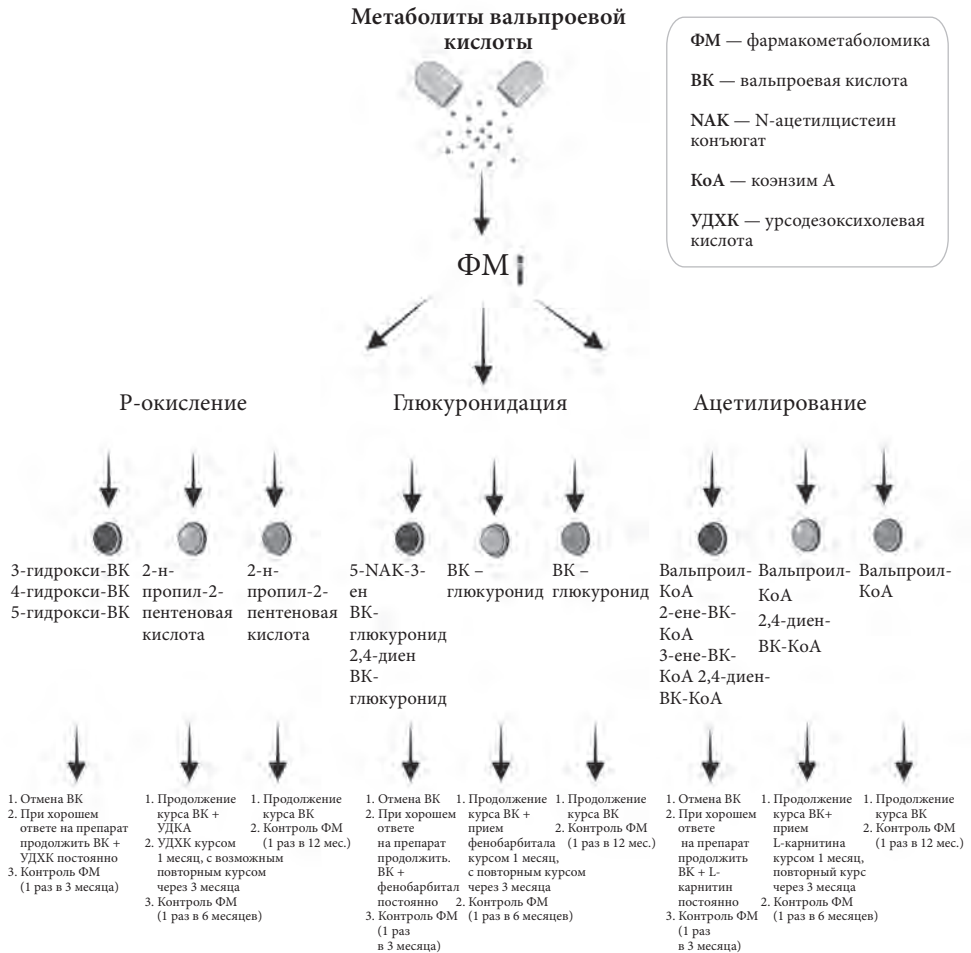


Рис. 4. Фармакометабомика: подход к оценке риска развития и коррекции нежелательных реакций, индуцированных токсическими метаболитами вальпроевой кислоты [1]

При генетически обусловленном повышении уровня токсичных метаболитов и/или биомаркеров, связанных с нарушением митохондриального окисления, при

котором ВК ингибирует биосинтез карнитина путем снижения концентрации альфа-кетоглутарата и может способствовать развитию дефицита карнитина, препараты L-карнитина являются препаратом выбора для коррекции ВК-индуцированных НР.

Известно, что L-карнитин — это производное аминокислоты, которое является важным кофактором в бета-окислении жирных кислот, включая ВК. L-карнитин все чаще рекомендуется для лечения гипераммонемии, вызванной ВК. Он является корректирующим лекарственным средством для ВК-индуцированной гипераммонемии и других метаболических НР этого препарата и действует как акцептор токсичных метаболитов, таких как вальпроил-КоА. Вальпроил-карнитинный эфир впоследствии выводится с мочой. В результате нормализации соотношения ацил-КоА/КоА-ОН в митохондриях происходит обратное ингибирование β -окисления, что, в свою очередь, приводит к образованию ацетил-КоА. Образование ацетил-КоА обеспечивает образование рекомбинантного белка человека (NAGA) и последующую детоксикацию аммиака до мочевины, тем самым корректируя гипераммониемию. Прием L-карнитина хорошо переносится, и сообщения о возможных побочных реакциях встречаются редко [1].

При повышении уровня токсичных метаболитов и/или биомаркеров, вызванном нарушением Р-окисления ВК в печени, для коррекции ВК-индуцированных метаболических НР рекомендуется назначать препараты урсодезоксихолевой кислоты (УДХК).

Известно, что УДХК является первичной желчной кислотой, которая легко синтезируется в организме человека. Кроме того, УДХК оказывает прямое цитопротекторное действие за счет стабилизации мембраны гепатоцитов и улучшения окислительного фосфорилирования митохондрий. Кроме того, УДХК предотвращает нарушение проницаемости митохондриальной мембраны и способствует снижению вызванных ВК высоких сывороточных уровней аланиновой аминотрансферазы и аспартатаминотрансферазы. УДХК обладает иммуномодулирующим эффектом и снижает экспрессию белков HLA класса I в гепатоцитах, а антиапоптотическое действие УДХК объясняется снижением продукции АФК [1].

При повышении уровня метаболитов и/или биомаркеров, связанных с нарушением глюкуронидации ВК, фенобарбитал является хорошо зарекомендовавшим себя корректором ВК-индуцированных метаболических НР [1]. Фенобарбитал уже много лет используется для детоксикации у пациентов, страдающих различными формами седативной зависимости, а также интоксикацией психотропными препаратами. Существует также надежный клинический тест с использованием пентобарбитала для оценки толерантности к психотропным препаратам и, таким образом, определения режима дозирования для замены фенобарбитала.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, фармакогенетически-информированная фармакометабономика ВК является основой для разработки персонализированного подхода к оценке кумулятивного риска развития и коррекции НР у пациентов на фоне приема вальпроатов, включая ВК-индуцированный метаболический синдром. Знание фармакометабономики ВК может помочь клиницистам адаптировать ранее известные классические методы лечения с использованием вальпроатов у конкретных пациентов с психическими расстройствами и неврологическими заболеваниями.

Литература

1. *Shnayder N. A., Grechkina V. V., Khasanova A. K., Bochanova E. N., Dontceva E. A., Petrova M. M., Asadullin A. R., Shipulin G. A., Altynbekov K. S., Al-Zamil M., Nasyrova R. F.* Therapeutic and Toxic Effects of Valproic Acid Metabolites // *Metabolites*. 2023; 13: 134. doi: 10.3390/metabo13010134.
2. *Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В.* Хроническая интоксикация вальпроевой кислотой в эпилептологии: диагностика и лечение // *Neurology, Neuropsychiatry, Psychosomatics*. 2016; 8(2): 94–99. (In Russ.) doi: 10.14412/2074-2711-2016-2-94-99.
3. *Шнайдер Н. А., Дмитренко Д. В., Бочанова Е. Н., Насырова Р. Ф., Незнанов Н. Г.* Фармакогенетика вальпроевой кислоты // *Клиническая психофармакогенетика: монография* / под ред. Р. Ф. Насыровой, Н. Г. Незнанова. СПб.: Издательство ДЕАН, 2019; 265–278. <https://bekhterev.ru/wp-content/uploads/2021/05/farmakogenetika-na-sajt-final.pdf>.
4. *Насырова Р. Ф., Сивакова Н. А., Липатова Л. В., Иващенко Д. В., Сосина К. А., Дроков А. П., Шнайдер Н. А.* Биологические маркеры эффективности и безопасности противоэпилептических препаратов: фармакогенетика и фармакогеномика // *Сибирское медицинское обозрение*. 2017; (1): 17–25. doi: 10.20333/2500136-2017-1-17-25.
5. *Шилкина О. С., Шнайдер Н. А., Артюхов И. П., Москалева П. В., Панина Ю. С.* Проблемы дифференциальной диагностики миоклонус-эпилепсии, ассоциированной с мутацией гена PQLG, и юношеской миоклонической эпилепсии: клинический случай // *Русский журнал детской неврологии*. 2018; 13 (1): 57–63. doi: 10.17650/2073-8803-2018-13-1-57-63.
6. *Wishart D. S., Guo A., Oler E., Wang F., Anjum A., Peters H., Dizon R., Sayeeda Z., Tian S., Lee B. L. et al.* HMDB 5.0: The Human Metabolome Database for 2022 // *Nucleic Acids Res*. 2022. <https://hmdb.ca/>.
7. *Дмитренко Д. В., Шнайдер Н. А., Строчкая И. Г., Кичкайло А. С., Зобова С. Н.* Механизмы вальпроат-индуцированного тератогенеза // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2017; 9 (1S): 89–96. doi: 10.14412/2074-2711-2017-1S-89-96.
8. *Вайман Е. Е., Шнайдер Н. А., Незнанов Н. Г., Насырова Р. Ф.* Лекарственно-индуцированный паркинсонизм // *Соц. клин. психиатрия*. 2021; 13: 96–103. <https://cyberleninka.ru/article/n/lekarstvenno-indutsirovannyu-parkinsonizm>.
9. *Shnayder N. A., Grechkina V. V., Trefilova V. V., Efremov I. S., Dontseva E. A., Petrova I. A., Narodova E. A., Solovyova I. A., Altynbekova G. I., Al-Zamil M., Reznichenko P. A., Strel'nik A. I., Nasyrova R. F.* Valproate-induced metabolic syndrome // *Biomedicine*. 2023; 11(5): 1499. doi: 10.3390/biomedicines11051499.
10. Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults. Executive Summary of The Third Report of The National Cholesterol Education Program

(NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, And Treatment of High Blood Cholesterol In Adults (Adult Treatment Panel III) // JAMA. 2001; 285(19): 2486–2497. doi: 10.1001/jama.285.19.2486.

11. *Kassi E., Pervanidou P., Kaltsas G., Chrousos G.* Metabolic syndrome: definitions and controversies // BMC Med. 2011; 9: 48. doi: 10.1186/1741-7015-9-48.
12. *Сычев Д. А., Остроумова О. Д., Переверзев А. П. и др.* Лекарственно-индуцированные заболевания: подходы к диагностике, коррекции и профилактике // Фарматека. 2020; 27 (6): 113–126. doi: 10.18565/pharmateca.2020.6.113-126.
13. *Khasanova A. K., Dobrodeeva V. S., Shnayder N. A., Petrova M. M., Pronina E. A., Bochanova E. N., Lareva N. V., Garganeeva N. P., Smirnova D. A., Nasyrova R. F.* Blood and Urinary Biomarkers of Antipsychotic-Induced Metabolic Syndrome // Metabolites. 2022; 12: 726. doi: 10.3390/metabo12080726.
14. *Dobrodeeva V. S., Shnayder N. A., Novitsky M. A., Asadullin A. R., Vaiman E. E., Petrova M. M., Limankin O. V., Neznanov N. G., Garganeeva N. P., Nasyrova R. F.* Association of a Single-Nucleotide Variant rs11100494 of the NPY5R Gene with Antipsychotic-Induced Metabolic Disorders // Pharmaceutics. 2022; 14 (2): 222. doi: 10.3390/pharmaceutics14020222.
15. *Донцева Е. А., Пилипенко П. И., Шнайдер Н. А., Петрова М. М., Насырова Р. Ф.* Частота встречаемости антиконвульсант-индуцированного дефицита витамина D // Эпилепсия и пароксизмальные состояния. 2022; 14 (3): 304–315. doi: 10.17749/2077-8333/epi.par.con.2022.117.
16. *Добродеева В. С., Шнайдер Н. А., Миронов К. О., Насырова Р. Ф.* Фармакогенетические маркеры антипсихотик-индуцированного набора веса: система лептина и нейропептида Y // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2021; 55 (1): 3–10. doi: 10.31363/2313-7053-2021-1-3-10.

Список сокращений

4-ГФПК-4 — гидроксифенилпирувиновая кислота

ААК — ароматическая аминокислота

АД — артериальное давление

Апо-А1 — аполипопротеин А1

Апо-В — аполипопротеин В

Ап-ФЛА-2 — липопротеин-ассоциированная фосфолипаза А

АФК — активные формы кислорода

БМ — быстрый метаболизатор

ВК — вальпроевая кислота

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза

ГЭБ — гематоэнцефалический барьер

ДНК — дезоксирибонуклеиновая кислота

ИЛ — интерлейкин

ИМТ — индекс массы тела

КФС — карбамоилфосфатсинтетаза

ЛПВП — липопротеин высокой плотности

ЛПНП — липопротеин низкой плотности

ЛПОНП — липопротеин очень низкой плотности
ММ — медленный метаболизатор
мРНК — матричная рибонуклеиновая кислота
МХП-1 — моноцитарный хемоаттрактант протеин-1
НР — нежелательные лекарственные реакции
ОЛПНП — окисленный липопротеин низкой плотности
ОНВ — одонуклеотидный вариант
ПМ — промежуточный метаболизатор
РНК — рибонуклеиновая кислота
РСБ-4 — ретинол-связывающий белок 4
СБМ — сверхбыстрый метаболизатор
СЖК — свободные жирные кислоты
СОД — супероксиддисмутаза
СПИД — синдром приобретенного иммунодефицита
Т4 — тироксин
ТГ — триглицериды
ТЛМ — терапевтический лекарственный мониторинг
ТТГ — тиреотропный гормон
УГТ — уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза
УДХК — урсодезоксихолевая кислота
ФГТ — фармакогенетическое тестирование
ФНО α — фактор некроза опухоли альфа
ФРФ-21 — фактор роста фибробластов
Цис-С — цистатин-С
ЦНС — центральная нервная система
АВСВ1 — ATP Binding Cassette Subfamily B Member 1 (АТФ-связывающая кассета член подсемейства В 1)
АВСС1 — ATP Binding Cassette Subfamily C Member 1
АВСС2 — ATP Binding Cassette Subfamily C Member 2
А-FABP (FABP4) — fatty acid binding protein 4
АНКК — Ankyrin Repeat And Kinase Domain Containing (анкириновый повтор содержащий киназный домен)
АТРИП — Adult Treatment Panel 3 (панель лечения взрослых 3)
CCND1 — Cyclin D1 (циклин D1)
CD40L — CD40 Ligand (лиганд CD40)
COL6A3 — Collagen Type VI Alpha 3 Chain (коллаген, тип VI, альфа 3)
EDNRB — Endothelin Receptor Type B (рецептор эндотелина В)
ЕРК — внеклеточная сигнал-связанная киназа
fT4 — свободный тироксин

ICAM-1 — Intercellular Adhesion Molecule 1
IGF2R — Insulin Like Growth Factor 2 Receptor
KLF6 — KLF Transcription Factor 6
LEPR — Leptin Receptor
MDR1 — Multidrug Resistance-Associated Protein 1
NAGA — Alpha-N-Acetylgalactosaminidase
NMDA — N-methyl-D-aspartate
N-AGS — N-acetyl glutamate synthetase
PAI-1 — ингибитор активатора плазминогена-1
P-gp — P-glycoprotein
POLG — DNA Polymerase Gamma, Catalytic Subunit
PRKAA2 — Protein Kinase AMP-Activated Catalytic Subunit Alpha 2
RGS4 — Regulator Of G Protein Signaling 4
VCAM-1- Vascular Cell Adhesion Molecule 1
XBP1 — X-Box Binding Protein 1

Фармакогенетические аспекты терапии химических зависимостей

Е. М. Крупицкий, К. В. Рыбакова, А. Р. Асадуллин, Э. А. Ахметова, И. С. Ефремов

ВВЕДЕНИЕ

Зависимость от психоактивных веществ (ПАВ) является распространенным психическим расстройством, которое ложится тяжелым бременем на непосредственно затронутых лиц, систему здравоохранения и общество в целом [28, 69, 87]. Количество препаратов с доказанной эффективностью, официально зарегистрированных в мире в качестве средств терапии зависимости от ПАВ, сравнительно невелико [4, 14, 18, 77]. Для лечения синдрома зависимости от опиатов в большинстве стран мира официально зарегистрированы антагонист опиатных рецепторов налтрексон, парциальный агонист-антагонист бупренорфин, а также полный агонист рецепторов опиатов метадон (последние два в Российской Федерации в наркологии к применению запрещены). Препараты, одобренные для лечения синдрома зависимости от алкоголя, включают дисульфирам, налтрексон, акампросат и налмефен. Кроме того, несколько препаратов для лечения зависимости от алкоголя продемонстрировали эффективность в строгих научных (доказательных) клинических исследованиях, однако имеющаяся на данный момент доказательная база недостаточна для их регистрации по данным показаниям. К таким препаратам относятся некоторые антиконвульсанты (топирамат, прегабалин, габапентин), антидепрессанты из группы ингибиторов обратного захвата серотонина (в частности, сертралин), баклофен и ондансетрон. Для лечения зависимости от никотина зарегистрированы различные лекарственные формы никотинзаместительной терапии (пластырь, жевательная резинка, назальный спрей и др.), антидепрессант бупропион, а также парциальные агонисты-антагонисты никотиновых холинорецепторов (варениклин и цитизин). В методических рекомендациях рассматривается фармакогенетика применения вышеперечисленных препаратов. Фармакотерапии с доказанной эффективностью в отношении других видов химических зависимостей (другие ПАВ) на данный момент не существует, однако мы коротко рассмотрим фармакогенетику применения дисульфирама для лечения синдрома зависимости от кокаина, поскольку имеется несколько корректных научных исследований эффективности дисульфирама в терапии кокаиновой наркомании.

ОБЗОР НЕЙРОМЕДИАТОРНОЙ СИСТЕМЫ ГОЛОВНОГО МОЗГА

Роль опиоидной системы в формировании расстройств, связанных с употреблением ПАВ

Агонисты опиоидов представляют собой группу гетерогенных соединений, оказывающих разнообразное действие, наиболее важным из которых с медицинской точки зрения является облегчение острой боли. Агонисты опиоидов активи-

руют μ -опиоидный рецептор (MOR), в меньшей степени, κ - (каппа) и δ -опиоидные рецепторы (DOR) [22]. MOR ингибирует рецептор, связанный с G-белком (GPCR), который связывает эндогенные опиоидные пептиды, а также экзогенные опиоиды, такие как морфин и героин. MOR экспрессируются во всех проводящих путях мозга, включая мезокортиколимбическую сеть, реализуя в этой области механизм положительного подкрепления при расстройствах, связанных с употреблением ПАВ [55]. MOR в сером веществе и большом ядре шва активируют нисходящий путь контроля боли для усиления анальгезии. Аналогичные MOR обнаружены и в вентральной области покрышки (VTA). Нейроны VTA выделяют дофамин в нервных окончаниях вентрального полосатого тела и медиальной префронтальной коры (ПФК). Активация этой системы является одним из базовых механизмов формирования вознаграждения при употреблении ПАВ. Агонисты опиоидов усиливают дофаминергическую передачу в вентральном стриатуме и медиальной ПФК для получения вознаграждения. Эта усиленная дофаминергическая передача в вентральном стриатуме и медиальной ПФК обусловлена активацией MOR, расположенных на индофамингибирующих VTA ГАМК-эргических интернейронах. Активация MOR приводит к ингибированию ГАМКергических тормозных интернейронов, так что дофаминергические нейроны VTA могут свободно высвобождать больше в вентральном стриатуме и ПФК. Активация этого дофаминергического пути и является точкой приложения полезных свойств опиоидных агонистов. MOR также обнаруживаются в вентральном стриатуме и медиальной ПФК, где они, как считается, усиливают эйфорию от опиоидов. Таким образом, MOR в двух анатомически различных контурах ответственны за обезболивание и эйфорию. Данное обстоятельство является причиной, по которой возникают сложности синтеза анальгетиков-опиоидных агонистов, лишенных аддиктивного потенциала [22].

Генетические вариации *OPRM1*, гена, кодирующего MOR, изучались в контексте формирования расстройств, связанных с употреблением ПАВ. Секвенирование всего генома выявило 3324 полиморфизма *OPRM1*, наиболее часто изучаемый из которых — rs1799971 (A118G). Расположенный на экзоне 1*OPRM1*, этот SNP приводит к замене аспарагина на аспарат в положении 40, который находится на амино-конце рецептора [22].

κ - (каппа)-опиоидные рецепторы (KOR) являются наиболее распространенными опиоидными рецепторами в головном мозге человека и в высокой степени экспрессируются в ключевых областях мозга, связанных с ответной реакцией на стресс, таких как ПФК и миндалевидное тело, а также в областях, связанных с вознаграждением, включая вентральную область покрышки, прилежащее ядро, полосатое тело и черную субстанцию. KOR сопряжены с кальциевыми каналами и локализованы в пресинаптических окончаниях дофаминергических клеток. Активация рецепторов KOR ингибирует аденилатциклазу, тем самым ингибируя высвобождение дофамина. Передача сигналов рецептора KOR также участвует во множестве физиологических функций, таких как модуляция настроения, восприятие боли, обучение и память, а также поведенческая реакция на ПАВ.

OPRK1 кодирует рецептор КОР. Несколько полиморфизмов *OPRK1* были описаны в контексте развития и формирования зависимости [55].

DOR экспрессируются в корковых и лимбических областях головного мозга, таких как гиппокамп и миндалевидное тело, а также в базальных ганглиях и гипоталамусе. DOR расположены на пресинаптических окончаниях ГАМКергических интернейронов. В то время как активация рецепторов DOR в стриарном теле приводит к увеличению внеклеточного дофамина, рецепторы DOR, расположенные в обонятельной луковице, медиальной ПФК и первичных культурах нейронов гиппокампа, стимулируют выработку цАМФ, тем самым подавляя высвобождение дофамина. Исследования показывают, что DOR модулируют положительные эффекты, связанные с употреблением ПАВ. Антагонисты DOR блокируют сенсбилизацию к условно-вознаграждающим эффектам опиоидов. *OPRD* кодирует DOR, которые также участвуют в негативной реакции аффекта при синдроме отмены [55].

Роль дофаминергической системы в формировании расстройств, связанных с употреблением ПАВ

Ген *DRD2* кодирует дофаминовые рецепторы 2-го типа. Экспрессия D2R сосредоточена в ядрах базальных ганглиев, включая хвостатое ядро, скорлупу, прилежащее ядро, черную субстанцию и вентральную область покрышки. Таким образом, передача сигналов к D2R играет важную роль в познании, вознаграждении, мотивации и формировании зависимости к ПАВ. Ankyrin Repeat and Kinase Domain Containing 1 (*ANKK1*) представляет собой ген, расположенный непосредственно ниже *DRD2* на хромосоме 11, который экспрессирует серин/треонинкиназу. Широкий спектр полиморфизмов *DRD2/ANKK1* был изучен в контексте расстройств, связанных с употреблением ПАВ. Одним из наиболее хорошо изученных SNP является *TaqIA*, расположенный на экзоне 8 *ANKK1* вблизи *DRD2*. Множество исследований подтверждают роль *TaqIA* в развитии и формировании аддиктивного поведения. Дофаминовый рецептор 1-го типа D1R является наиболее распространенным дофаминовым рецептором в головном мозге. Ген *DRD1* широко распространен в головном мозге, но наиболее плотно экспрессируется в дорсальном стриатуме, гиппокампе, миндалевидном теле. D1R опосредованно связаны с NMDA-рецепторами, что позволяет принимать участие в регуляции зависимого поведения и связанной с ним импульсивности [15].

Транспортер дофамина DAT кодируется геном переносчиком *DAT1*, изучаемым на предмет его роли в злоупотреблении ПАВ. Изученными полиморфизмами *DAT1* являются VNTR в 3'-нетранслируемой области. Исследования генетической ассоциации *DAT1* и расстройств, связанных с употреблением ПАВ, дали противоречивые результаты [55].

Роль серотонинергической системы в формировании расстройств, связанных с употреблением ПАВ

Серотонин 5-НТ обнаружен во множестве различных тканей организма, таких как сердце, легкие, кровеносные сосуды, тромбоциты и ткани поджелудочной железы. Количество 5-НТ, присутствующего в ЦНС, является относительно низким. Структурно насчитывается 7 типов 5-НТ рецепторов: 5-НТ 1–7. В ряде исследований была выдвинута и подтверждена гипотеза влияния полиморфных маркеров гена 5-НТТ на риск развития и формирования зависимости от ПАВ [1, 53, 69].

Фармакогенетика как самостоятельное направление исследований в наркологии включает в себя две основных области: использование методов генетики для индивидуализации фармакотерапии (увеличения ее эффективности и минимизации побочных эффектов) и использование методов геной инженерии для лечения болезней зависимости (пока — только в эксперименте).

Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от опиатов

Антагонисты опиатных рецепторов: налтрексон

Налтрексон — препарат лекарственной терапии зависимости от опиоидов, одобренный Управлением по санитарному надзору за качеством пищевых продуктов и медикаментов (FDA). Это соединение является антагонистом MOR и способствует воздержанию, блокируя действие опиоидов. Налтрексон доступен перорально в виде таблеток и блокирует действие опиоидов на 24–36 часов. Мета-аналитические исследования показали, что из-за плохого соблюдения режима лечения частота воздержания от употребления перорального налтрексона была незначительно выше, чем у пациентов, получавших плацебо или психотерапию. Налтрексон также доступен в виде внутримышечной инъекции, вводимой ежемесячно, в которой используется формула с пролонгированным высвобождением [30, 36].

В работе Е. М. Крупицкого и соавт. [5] была продемонстрирована определенная роль полиморфизмов, связанных с генами MOR (OPRK1), рецепторов дофамина (2-го (D2) и 4-го (D4) подтипов), обратного транспортера дофамина (DAT), а также фермента метаболизма катехоламинов катехол-орто-метилтрансферазы в модуляции эффективности стабилизации ремиссии синдрома зависимости от опиатов подкожным имплантатом налтрексона. Было установлено, что вне зависимости от вида противорецидивной терапии ряд полиморфных вариантов повышает риск рецидива зависимости: аллель L (2 повтора по 120 н. п.) D4 рецептора дофамина DRD4120bp, аллель C DRD2NcoI D2 дофаминового рецептора и генотип 9,9 белка обратного захвата дофамина (дофаминового транспортера) DATVNTR40bp. Напротив, варианты полиморфизма (CC+CT) — (TT) по сочетанию генов (OPRK1-DRD2NcoI) повышают вероятность завершения программы лечения. В группе перорального налтрексона носители этих же вариантов

(OPRK1-DRD2Ncol) имели более высокую вероятность завершения программы лечения, однако эффект был обратным в группе двойного плацебо и не проявлялся вообще в группе терапии имплантатом налтрексона [5].

Агонисты опиатных рецепторов: метадон

Метадон является пероральным агонистом MOR с некоторым сродством к ионотропным глутаматным рецепторам. Он обычно используется для лечения острой отмены опиоидов [20]. Метадон имеет две энантиомерные формы: (R)-метадон и (S)-метадон, причем метадон представляет собой их рацемическую смесь. Активация рецепторов обусловлена (R)-метадоном, в то время как (S)-метадон имеет небольшую активность в отношении рецептора [30]. Ферменты цитохрома P450 (CYP450) отвечают за метаболизм широкого спектра химических соединений. Метадон метаболизируется несколькими членами семейства CYP450, но считается, что основным ферментом, нацеленным на метадон, является CYP2B6 [30]. Имеются данные о том, что определенные полиморфизмы генов, кодирующих некоторые цитохромы (CYP2B6, CYP2D6, CYP3A4), а также полиморфизм Taq1 A1/A2 (rs1800497), ассоциированный с протеинкиназами и вторичной внутринейрональной передачей сигналов, в частности с D2-рецептора, влияют на переносимость и удержание больных в метадоновых программах [22, 30]. Исследование повторного секвенирования, в котором анализировались швейцарские пациенты с низкими или высокими концентрациями (S)-метадона в плазме, выявило участие аллелей *4, *6, *9 (rs3745274) и *11 в сниженной функции CYP2B6, в то время как аллель *5 был связан с повышенной активностью ферментов [27]. Метаанализ показал, что у пациентов гомозиготных по аллелю CYP2B6*6, получавших лечение метадоном, концентрация метадона в плазме была значительно выше. Однако последовательного влияния на дозу не наблюдалось [77].

CYP2D6, CYP2C19 и CYP3A4 могут вносить вклад в общий метаболизм метадона, хотя конкретный вклад каждого фермента не совсем ясен. S. Crettol с соавт. [27] обнаружили, что более высокая активность CYP3A4 и состояние сверхбыстрого метаболизма CYP2D6 были связаны с более низкими минимальными уровнями метадона в плазме. В этой популяции CYP3A4 и CYP2D6 одинаково метаболизировали как (R) -, так и (S) -метадон, не проявляя стереоселективности, наблюдаемой в CYP2B6. Значительная разница в дозах метадона также наблюдалась между людьми с низким уровнем CYP2D6 и сверхбыстрыми метаболиторами. Исследования в когорте швейцарских пациентов, зависимых от метадона, обнаружили ассоциацию между реакцией и полиморфизмом в DRD2 (rs1800497, он же Taq1A) и ARRB2 (rs3786047, rs1045280 и rs2036657), но не в DRD1 (rs4532), OPRM1 (rs1799971) или OPRD1 (rs2234918) [23, 62]. Сверхбыстрые метаболиторы CYP2D6 были менее удовлетворены поддерживающей метадоновой терапией по сравнению со слабыми или интенсивными метаболиторами, в то время как в группе вариантов из OPRM1, OPRD1 и OPRK1 не было обнаружено значимых ассоциаций с удовлетворенностью терапией [77].

Парциальные агонисты-антагонисты опиатных рецепторов: бупренорфин

Бупренорфин имеет высокую афинность к MOR и KOR. Основной формой введения бупренорфина является таблетированная, в том числе сублингвальная и в виде трансбуккальной пленки. В качестве противорецидивного средства бупренорфин применяют в виде комбинации с перорально неактивным антагонистом опиоидных рецепторов налоксоном. Бупренорфин уменьшает симптомы состояния отмены опиоидов. Было показано, что лечение расстройств, связанных с употреблением опиоидов, бупренорфином превосходит плацебо. Две формы бупренорфина с пролонгированным высвобождением также были одобрены для лечения в США: Sublocade, ежемесячная подкожная депо-инъекция, и Probuphine, подкожный имплантат, срок действия которого составляет 6 месяцев [30]. Группа START (Starting Treatment with Agonist Replacement Therapy) проводит исследования, направленные на изучение гендерных различий в эффектах бупренорфина при зависимости от опиоидов. Было показано, что полиморфные варианты гена дельта-опиатного рецептора OPRD1 (rs581111 и rs529520) связаны с продолжением употребления опиоидов во время лечения бупренорфина у женщин, но не у мужчин [43]. В то же время пациенты афро-американского происхождения с генотипом CC полиморфизма rs678849 гена продемонстрировали худшие результаты терапии бупренорфином зависимости от опиоидов по сравнению с пациентами, имеющими СТ или ТТ аллели данного гена [75].

Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от алкоголя

Дисульфирам

В 1949 г. дисульфирам стал первым одобренным FDA лекарством для лечения алкоголизма. Данный препарат является неконкурентным ингибитором фермента катаболизма этанола — альдегиддегидрогеназы, что вызывает ацетальдегидную интоксикацию при приеме экзогенного этанола и обуславливает сенсбилизирующее действие в отношении алкогольных напитков [49]. Хотя основное внимание в этом обзоре уделяется генетической модерации фармакодинамических эффектов алкоголя и лечения алкоголизма, важно признать, что надежные примеры генетической изменчивости, влияющей на субъективные эффекты алкоголя и склонность к злоупотреблению, наблюдаются в генах, которые кодируют ферменты, в первую очередь ответственные за метаболизм алкоголя: алкогольдегидрогеназы (АДГ) и альдегиддегидрогеназы (АЛДГ). Некоторые варианты гена АДГ кодируют ферменты с более высокой метаболической активностью, что приводит к накоплению ацетальдегида. Точно так же нулевой аллель в ALDH2 вызывает накопление ацетальдегида, предотвращая его катаболизм в ацетат. В одном из исследований было обнаружено, что в небольшой подгруппе лиц, получавших дисульфирам, наличие варианта ALDH2 было связано с более высоким уровнем воздержания от алкоголя [48]. Показано, что функциональный полиморфизм

гена дофамин-бета-гидроксилазы связан с повышенным риском развития побочных эффектов терапии дисульфирамом [38]. Это может быть обусловлено ингибирующим действием дисульфирама на дофамин-бета-гидроксилазу. Носители Т-аллеля SNP rs1611115 (С-1021Т) имеют повышенный риск побочных эффектов при приеме дисульфирама [38]. А. J. Arias с соавт. [70] генотипировали 107 американцев европейского происхождения с расстройством употребления алкоголя по OPRM1 rs1799971 и DBH rs1611115 и назначили им прием налтрексона, плацебо, дисульфирама+плацебо или налтрексона+плацебо для исследования фармакогенетического взаимодействия. Получено, что у гомозиготных носителей С-аллеля DBH наблюдалось снижение количества порций алкоголя в день по сравнению с носителями Т-аллеля, принимавших дисульфирам.

Таким образом, существует всего несколько фармакогенетических исследований, изучающих дисульфирам, и все они ограничены небольшими размерами выборки [51].

Акампросат (гомотауринат кальция)

Акампросат одобрен FDA в 2004 г. для лечения алкоголизма с целью предотвращения рецидивов и поддержания ремиссии. Считается, что механизм действия акампросата связан с модуляцией глутаматергической нейротрансмиссии, вызванной алкоголем, гиперактивации глутамата, оказывая антагонистическое действие на рецепторы NMDA и косвенно влияя на нейротрансмиссию ГАМК. Были найдены генетические маркеры, связанные с NMDA-рецептором, ассоциированные с длительностью поддержания трезвости [41], а также связанные с фактором транскрипции натрийуретического пептида GATA4, ассоциированные с вероятностью рецидива [46] при лечении синдрома зависимости от алкоголя акампросатом. Так, продолжительность трезвости была ассоциирована с двумя полиморфизмами (rs2058878 и rs2300272) гена GRIN2B, кодирующего NR2B-субъединицу NMDA-рецептора. Среди больных алкоголизмом, получавших акампросат, минорный аллель А полиморфизма rs2058878 был связан с продолжительным периодом трезвости, тогда как минорный аллель G полиморфизма rs2300272 был ассоциирован с меньшим по длительности периодом трезвости [41]. F. Attilia и соавт. [71] идентифицировали полиморфизмы, являющиеся маркерами ответа на лечение акампросатом: полиморфизм С1412Т гена ГАМК-В рецептора GABRB2, полиморфизм rs13273672 гена GATA4 и мутацию PER2Brdm1 гена PER2. Первые два связаны с физиологическим ответом на алкоголь, а последний — с ответом на акампросат. Хотя эти результаты указывают на связь между генетическими вариациями в GRIN2B и реакцией на акампросат, следует отметить, что интерпретация этих данных ограничена из-за того, что в этом исследовании не использовалась группа плацебо [71]. В рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании F. Kiefer с соавт. [46] показано, что лица с алкогольной зависимостью с наличием аллеля rs13273672 G после лечения акампросатом значительно сократили время до рецидива по сравнению с лицами с алкогольной зависимостью с генотипом АА. Эффективность лечения акампро-

сатом может быть частично снижена генетическими вариациями генов, регулирующих пути стресса и вознаграждения, включая GATA4, DRD2, GABRA6, GABRB2 и GRIN2B [51].

Налтрексон

Как уже упоминалось выше, налтрексон является антагонистом опиатных рецепторов. Считается, что препарат уменьшает эйфорию, вызванную приемом этанола, препятствуя действию эндогенных опиоидных нейропептидов, высвобождающихся под действием алкоголя, что, в свою очередь, уменьшает релиз дофамина в системе награды мозга и обусловленную этим эйфорию. Фармакогенетика налтрексона при алкоголизме является одной из наиболее хорошо исследованных областей фармакогенетики в наркологии. Первым выраженное влияние полиморфизма A118G, связанного с мю-опиатным рецептором первого типа (OPRM1, аллель Asp40), на результаты лечения алкоголизма пероральным налтрексоном продемонстрировал D. W. Oslin из Пенсильванского университета [8]. D. W. Oslin с соавт. [8] показали, что полиморфизм Asn40Asp ассоциирован с частотой рецидивов у лиц с алкогольной зависимостью европейского происхождения, а пациенты по крайней мере с одной копией аллеля Asp40, получавшие налтрексон, имели меньшую вероятность рецидива пьянства, чем гомозиготные индивидуумы. В группе плацебо не было влияния генотипа на частоту рецидивов, но в то же время лица, получавшие налтрексон и имеющие аллель Asp40, сообщали о более длительном времени до возникновения первого рецидива. Позднее результаты D. W. Oslin подтвердили сразу несколько исследователей [8, 72]. Анализ клинических данных исследования COMBINE показал, что лица с аллелем Asp40, получавшие налтрексон, имели более низкий процент количества дней употребления алкоголя и более высокий процент дней воздержания, чем лица, получавшие налтрексон, с аллелем Asn40Asn [18]. H. R. Kranzler с соавт. [86] продемонстрировали, что носители аллеля Asp40, получавшие налтрексон, уменьшили употребление алкоголя в ночное время. В исследовании J. Gelernter с соавт. [61] не удалось показать ассоциации между генетической изменчивостью Asn40Asp и частотой рецидивов среди мужчин с алкогольной зависимостью, получавших налтрексон или плацебо. Хотя результаты ретроспективного анализа полиморфизмов гена MOR были весьма убедительны, в единственном на данный момент проспективном исследовании D. W. Oslin, в котором участники исследования были случайным образом разделены на группы терапии, основываясь на носительстве генотипа (носители Asp40 против гомозигот Asn40), а ответ на лечение измерялся рецидивом болезни, не удалось продемонстрировать ассоциации полиморфизма A118G гена OPRM1 с удержанием больных алкоголизмом в ремиссии [57], что вызвало глубокое разочарование у многих исследователей фармакогенетики алкоголизма. Возможным путем разрешения противоречия результатов ретроспективного и проспективного фармакогенетического исследования налтрексона при алкоголизме может быть учет взаимодействия полиморфизмов разных генов в модерации ответа на стабилизацию ремиссии синдрома зависимости от алкого-

ля данным препаратом. Так, в частности, R. Anton и соавт. [56] продемонстрировали важную роль взаимодействия генов, кодирующих мю-опиоидный рецептор и дофаминовый транспортер (белок обратного захвата дофамина) в регуляции эффективности лечения алкогольной зависимости налтрексоном.

Следует отметить, что в исследовании Оотермана и соавт. (2007) была выявлена также ассоциация полиморфизмов генов рецепторов дофамина и ГАМК (DRD2, GABRA6 и GABRB2) с эффективностью налтрексона и акампросата в терапии синдрома зависимости от алкоголя [72].

Налмефен

Налмефен является антагонистом МОР и ДОР и парциальным агонистом-антагонистом КОР. С этим препаратом связана новая парадигма лечения зависимости от этанола, в рамках которой налмефен принимается только при необходимости за несколько часов перед употреблением алкоголя, причем в целях снижения его потребления, а не поддержания трезвости. Налмефен имеет химическую структуру, сравнимую с налтрексоном. Однако он имеет ряд потенциальных преимуществ по сравнению с налтрексоном, а именно, более эффективное связывание с опиоидными рецепторами, более высокую биодоступность и отсутствие дозозависимой гепатотоксичности [51, 81]. Влияние полиморфизмов нескольких подтипов опиоидных рецепторов на результаты лечения алкоголизма налмефеном исследовали A. J. Arias и соавт. [34]. В этом мультицентровом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании не было обнаружено взаимосвязи между полиморфизмом A118G (rs561720) гена OPRM1, а также полиморфизмами rs2234918 (T921C) и rs678849 гена OPRD1 и полиморфизмом rs963549 гена каппа-опиатного рецептора OPRK1 с одной стороны, и эффектом налмефена на снижение потребления алкоголя — с другой [50, 58].

Топирамат

Топирамат является антиконвульсантом, редуцирующим глутаматергическую нейротрансмиссию за счет взаимодействия с GluK1 и GluK2 субъединицами генов каинатных рецепторов (GRIK1 и GRIK2), блокирующим кальциевые каналы L-типа нейрональной мембраны (что тоже уменьшает релиз глутамата из нейронов), а также увеличивающим ГАМК-эргическую нейротрансмиссию. Препарат в настоящее время не одобрен FDA для лечения алкоголизма, но клиницистами он назначается не по прямому назначению [36]. В работе H. R. Kranzler и соавт. [85] приводятся убедительные данные о влиянии полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора (GRIK1) на эффективность терапии зависимости от алкоголя топираматом: гомозиготы CC продемонстрировали лучшие результаты по сравнению с гетерозиготами AC и гомозиготами AA по обоим основным показателям эффективности терапии, использованным в данной работе, — среднему количеству дней тяжелого пьянства (по критериям ВОЗ) и среднему количеству трезвых дней за неделю [85]. Объяснением обнаруженных H. R. Kranzler и соавт. [85] закономерностей в определенной мере могут являть-

ся результаты, полученные L. A. Ray и соавт. [10], которые обнаружили, что полиморфизм в интроне 9 гена каинатного рецептора GRIK1 (rs2832407) ассоциирован с выраженностью побочных эффектов при лечении алкоголизма топираматом [10]. Поскольку побочные эффекты топирамата нередко являются лимитирующим фактором, определяющим прием данного препарата больными с зависимостью от алкоголя, меньшая выраженность побочных эффектов у СС-гомозигот полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора GRIK1 могла обусловить лучшую приверженность больных терапии и, как следствие, более высокую эффективность топирамата у данной подгруппы больных алкоголизмом. Следует отметить, что результаты проспективного исследования, выполненного недавно также под руководством Н. R. Kranzler и соавт. [19, 74], не подтвердили роли полиморфизма rs2832407 гена каинатного рецептора в модерации ответа на терапию синдрома зависимости от алкоголя топираматом. В этом смысле ситуация с данным полиморфизмом повторяет ситуацию с различиями результатов проспективных и ретроспективных фармакогенетических исследований влияния полиморфизма A118G, связанного с мю-опиатным рецептором первого типа (OPRM1, аллель Asp40), на эффективность лечения алкоголизма пероральным налтрексоном. Определенные противоречия результатов проспективных и ретроспективных фармакогенетических исследований налтрексона и топирамата при алкоголизме могут быть связаны как с методологическими особенностями (в частности, необходимостью больших объемов выборки в такого рода исследованиях), так и с необходимостью учитывать взаимодействие полиморфизмов разных генов в модерации ответа на фармакотерапию химических зависимостей [56].

Прегабалин

Прегабалин относится к антиконвульсантам и является синтетическим производным ГАМК, однако не проявляет ее фармакологических эффектов. Прегабалин обладает высокой афинностью к альфа-2-дельта субъединицам (1-го и 2-го типа) потенциал-зависимых Ca²⁺ каналов и уменьшает вход кальция в клетку, что модулирует выброс глутамата [6]. Считается, что прегабалин снижает высвобождение глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов и модулирует ГАМК-нейромедиацию, оказывая прямые и косвенные воздействия на дофаминэргическую систему, в частности в системе «награды» [73]. Применение прегабалина для терапии зависимости от опиоидов активно изучается, а исследование эффективности прегабалина в терапии алкогольной зависимости является приоритетным, и предварительные исследования обнаруживают его значительную эффективность [6]. Эффективность прегабалина в отношении синдрома зависимости от алкоголя была впервые продемонстрирована в двойном слепом рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании Е. М. Крупицким и соавт. (2019) [2, 73]. Результаты фармакогенетических исследований выявили значительное количество ассоциаций полиморфизмов различных генов с результатами терапии зависимости от алкоголя прегабалином [6]. Было исследовано

30 полиморфных локусов 19 генов нескольких систем: дофамина, норадреналина, опиоидной системы, системы ГАМК, глутамата, потенциал-зависимых кальциевых каналов и нейротрофинов. Фармакогенетические маркеры удержания в ремиссии включали: GG BDNF V66M rs6265 (система нейротрофинов), CC DRD2-141C rs1799732 (система дофамина), CC GRiK-GluR5 rs2832407 (система ГАМК-глутамата). Причем вариант CC DRD2-141C rs1799732 являлся специфичным предиктором длительного удержания в программе, а CC GRiK-GluR5 rs2832407 оказался специфичным предиктором успешности завершения программы терапии. Продолжительность ремиссии (время до рецидива) была ассоциирована с GG DRD2 Nco I rs6275 — маркером высокого риска быстрого рецидива (система дофамина), а LL DRD448 bp, напротив, выступал в качестве маркера низкого риска быстрого рецидива (также система дофамина). Фармакогенетические маркеры, ассоциированные с количеством дней тяжелого пьянства, включали: GG DRD2 Nco I rs6275, CC DRD2-141C rs1799732, GG DBH Bst rs1108580, TT CACNA2D1 rs17155798 (система дофамина). Полиморфизмы, связанные с количеством дней трезвости, включали GG DRD2 Nco I rs6275, TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau-1021 C \Rightarrow T rs1611115 (также — система дофамина). Количество граммов чистого этанола в день было связано со следующими генетическими маркерами: TT CACNA2D1 rs17155798, CC DBH Fau-1021 C \Rightarrow T rs1611115 (система дофамина) и CC GRIN2A rs2072450 (система глутамата). Генотип TT CACNA2D1 rs17155798 (ген $\alpha 2\delta 2$ субъединицы кальциевого канала) оказался фармакогенетическим маркером с уникальными свойствами — в группе плацебо были выявлены обратные эффекты генотипа по отношению к группе прегабалина [6].

Антидепрессанты — ингибиторы обратного захвата серотонина

Ген переносчика серотонина (*SLC6A4*) представляет собой один из наиболее широко изучаемых генов, связанных с фармакогенетикой антидепрессантов. Было показано, что генетическая изменчивость *SLC6A4* связана с многочисленными фенотипами алкоголизма, включая крейвинг к алкоголю и интенсивность употребления алкоголя [44]. Известно, что селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС) широко назначают для лечения депрессии и тревоги, однако клинические испытания, изучающие эффективность СИОЗС при лечении коморбидных расстройств, связанных с употреблением алкоголя, депрессии и тревоги, показали достаточно многообещающие результаты. По этой причине наиболее хорошо на данный момент изучена фармакогенетика сертралина в терапии алкоголизма. В частности, было установлено, что полиморфизмы, обусловленные повторяющейся вставкой в промоторной области гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), ассоциированы с результатами лечения синдрома зависимости от алкоголя сертралином: гомозиготы по L (long) аллелю данного гена имели значимо лучшие средние показатели количества дней тяжелого пьянства и количества дней трезвости за неделю, чем носители S (short) аллеля (гетерозиготы LS и гомозиготы SS) [7].

Ондансетрон

Ондансетрон — противорвотное средство центрального действия. Препарат не одобрен FDA для лечения расстройств, связанных с употреблением алкоголя, но было показано, что он снижает употребление алкоголя и способствует поддержанию ремиссии [36]. Механизм действия ондансетрона связывают с блокадой 5-HT₃ подтипа рецепторов серотонина, которые участвуют в регуляции высвобождения дофамина [11]. В то время как алкоголь вызывает увеличение релиза дофамина, ондансетрон оказывает обратное действие — уменьшает высвобождение нейротрансмиттера, блокируя 5-HT₃ рецепторы. Полиморфизмы в гене SLC6A4, который кодирует переносчик серотонина (5-HTT), могут модулировать тяжесть потребления алкоголя и предсказывать терапевтический ответ на ондансетрон. В. А. Johnson и соавт. [66] исследовали роль в терапии алкоголизма ондансетроном того же самого полиморфизма (SLC6A4) промоторной области гена белка обратного захвата серотонина (5-HTTLPR), расположенного на хромосоме 17q11.1–q12 [66]. Как и в исследовании Н. R. Kranzler и соавт. [7], гомозиготы по L аллелю гена 5-HTTLPR имели значимо лучшие средние показатели количества дней трезвости за неделю, чем носители S аллеля (гетерозиготы LS и гомозиготы SS), а также более низкие показатели количества выпитого алкоголя на день его употребления [7].

Баклофен

Баклофен является лигандом ГАМК-В рецепторов тормозной ГАМК-эргической системы мозга и применяется в основном в неврологии как миорелаксант центрального действия. Он был одобрен для лечения расстройств, связанных с употреблением алкоголя, во Франции в 2018 г. и использовался не по прямому назначению при терапии алкоголизма в других странах. Как считается, один из ведущих механизмов действия баклофена — уменьшение пути вознаграждения алкоголя путем активации рецепторов ГАМК-В в мезолимбической цепи и вентральной области покрышки для подавления стимулированного алкоголем выброса дофамина [59]. Данные об эффективности баклофена при алкоголизме противоречивы: в одних исследованиях была продемонстрирована его эффективность в отношении стабилизации ремиссии, в то время как в других были получены отрицательные результаты [17]. Вполне возможно, что противоречивые результаты применения баклофена у больных алкоголизмом обусловлены тем, что, как показали фармакогенетические исследования, полиморфизмы rs29220 ГАМК-В рецептора (GABBR1) могут влиять на терапевтические и побочные эффекты баклофена при алкоголизме, и, соответственно, только часть популяции больных с синдромом зависимости от алкоголя положительно отвечает на терапию данным препаратом [54]. К. С. Morley с соавт. [54] исследовали SNP (rs29220) в гене субъединицы 1 рецептора ГАМК-В (GABBR1) у мужчин и женщин с алкогольной зависимостью с целью определить, ослабляется ли ответ на баклофен данным полиморфизмом. Было обнаружено, что гомозиготы по С-аллелю, получавшие баклофен, имели более длительное время до возникновения рецидива

и большее количество дней воздержания по сравнению с плацебо или участниками с одним или двумя G-аллелями, получавшими лечение. Не было никаких существенных различий в частоте нежелательных явлений, за исключением головокружения, при этом группа G-генотипа сообщала о более высокой частоте головокружения по сравнению с группой CC-генотипа. Данные результаты предположительно объясняют некоторую гетерогенность в ответ на лечение баклофеном [36].

Заканчивая данный раздел, важно отметить, что фармакогенетика терапии синдрома зависимости от алкоголя достаточно хорошо разработана и позволяет существенно повысить эффективность лечения данного заболевания (табл. 1) [78].

Таблица 1

**Оценка эффективности фармакогенетических
и не фармакогенетических клинических исследований при зависимости
от алкоголя**

Лекарственный препарат и критерий эффективности	Оценка эффективности	
	Эффект нефармакогенетических исследований	Эффект фармакогенетических исследований (полиморфизмов генов)
Налтрексон		
Рецидив тяжелого пьянства	0,247 (Del Re и соавт., 2013) [83]	
Процент дней воздержания	0,143 (Del Re и соавт., 2013) [83]	
Хорошие клинические результаты	Не измерялись	>0,8 среди носителей аллеля G полиморфизма rs1799971 (Anton и соавт., 2008) [18]
Ондансетрон		
Количество стандартных дринок в дни употребления алкоголя	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [29, 60, 66]	0,87 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226: AG, rs1176713: GG и rs17614942: AC; 0,59 при добавлении носителей SLC6A4: LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [32]
% дней тяжелого пьянства	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [29, 60, 66]	0,78 среди носителей одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226: AG, rs1176713: GG и rs17614942: A; 0,42 при добавлении носителей SLC6A4: LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [32]

Лекарственный препарат и критерий эффективности	Оценка эффективности	
	Эффект нефармакогенетических исследований	Эффект фармакогенетических исследований (полиморфизмов генов)
% дней трезвости	Статистически не значимо; ондансетрон vs. плацебо (Correa и соавт., 2013; Johnson и соавт., 2000, 2011) [29, 60, 66]	0,68 среди носителей любого одного или нескольких из следующих генотипов: rs1150226: AG, rs1176713: GG и rs17614942: AC; 0,43 при добавлении носителей SLC6A4: LL и rs1042173: TT к вышеуказанной группе (Johnson и соавт., 2013) [32]
Топирамат		
Количество стандартных дринок в дни употребления алкоголя	0,45 (Johnson и соавт., 2003, 2007; Rubio и соавт., 2009) [63, 76, 84]	
% дней тяжелого пьянства	0,62 (Johnson и соавт., 2003, 2007а; Kranzler и соавт., 2014; Rubio и соавт., 2009) [63, 76, 84, 85]	Эффективен только среди носителей rs2832407: CC, но не среди носителей rs2832407: AC/AA (Kranzler и соавт., 2014) [85]
% дней трезвости	0,46 (Johnson и соавт., 2003, 2007; Kranzler и соавт., 2014; Rubio и соавт., 2009) [63, 76, 84, 85]	Эффективен только среди носителей rs2832407: CC, но не среди носителей rs2832407: AC/AA (Kranzler и соавт., 2014) [85]

Примечание: оценка эффекта (effect size) приведена в Cohen's d.

Фармакогенетика препаратов для лечения синдрома зависимости от никотина

Фармакогенетика препаратов, используемых для лечения зависимости от никотина, касается в основном генов, кодирующих белки, участвующие в катаболизме лекарственных средств, а также рецепторы никотина, на которые эти препараты действуют.

Никотиновая заместительная терапия (никотиновые пластыри, жевательные резинки, интраназальные спреи и проч.)

Никотинзаместительная терапия (НЗТ) представляет собой альтернативный источник никотина, предназначенный для уменьшения симптомов отмены никотина. Существует несколько вариантов НЗТ, и их можно классифицировать как длительного действия (никотиновый трансдермальный пластырь), так и короткого действия (никотиновая жевательная резинка, никотиновые леденцы, никотиновый ингалятор и никотиновый назальный спрей). Первой НЗТ на рынке была

никотиновая жевательная резинка, первоначально представленная в 1970-х гг. Она получила одобрение FDA в США в 1996 г. и с момента своего появления стала наиболее широко используемой формой НЗТ.

Генетические факторы, влияющие на эффективность НЗТ, аналогичны факторам, влияющим на уровень никотиновой зависимости. При анализе генетической изменчивости в популяциях и их реакции на фармакотерапию для прекращения курения обнаруживается ассоциация между генетической изменчивостью *CHRNA5* и успешным прекращением курения (или его отсутствием) у пациентов, получавших НЗТ. У европеоидов, классифицированных как гаплотипы низкого, среднего и высокого риска (сочетание вариантов rs16969968, rs680244, rs588765 и rs1051730 в локусах *CHRNA5-CHRNA3-CHRN4*), гаплотип «высокого риска» был не только ассоциирован с никотиновой зависимостью, но также и с повышенным риском неэффективности фармакотерапии НЗТ [65]. Также генетическими маркерами, ассоциированными с препаратами этой группы, являются определенные полиморфизмы генов цитохромов (*CYP2B6*, *CYP2A6*) и Н-холинорецепторов (*CHRN2* и *CHRN4*), а также полиморфизмы генов, связанных с дофаминергической системой мозга: D-2 рецептора дофамина (*DRD2-141C Ins/Del* (rs1799732)), катехол-орто-метилтрансферазы ((*COMT*) Val108/158Met) и *ANKK1 Taq1A* [37, 68]. В частности, пациенты с по крайней мере одним аллелем *Taq1A A1* и одним аллелем 1368A энзима дофамина-бета-гидроксилазы (*DBH*) продемонстрировали лучшие результаты прекращения курения к концу 12 недель никотиновой заместительной терапии [42]. Интересно также отметить, что AA гомозиготы полиморфизма *MOR OPRM1 A118G* (rs561720) — того самого, который был ассоциирован с более длительным периодом трезвости при лечении зависимости от алкоголя налтрексоном, — продемонстрировали лучшие результаты НЗТ относительно плацебо, в то время как носители G-аллеля — нет [21].

Бупропион

Бупропион — антидепрессант, основным механизмом действия которого является торможение обратного захвата дофамина и норадреналина, но, кроме того, он также является неконкурентным антагонистом Н-холинорецепторов (в основном — подтипа $\alpha3\beta4$). Препарат официально зарегистрирован во многих странах как средство лечения никотиновой зависимости. Бупропион распространен в виде препарата с замедленным высвобождением (*Zyban*®) с 1997 г. как средство, помогающее уменьшить тяжесть влечения к никотину и симптомы отмены никотина [65]. Учитывая механизм действия бупропиона, люди с генотипами, которые предрасполагают к более высокой доступности дофамина, лучше реагируют на бупропион. Например, генетическая изменчивость в промоторной области (-141C Ins) дофамина рецептора D2 (*DRD2*) приводит к более высокой эффективности транскрипции, а варианты аллелей связаны с более высокими показателями отказа от курения при использовании бупропиона по сравнению с НЗТ [47]. Кроме того, ген переносчика дофамина *SLC6A3/DAT1* представляет различное количество тандемных повторов (*VNTR*), наличие же 9 повторов *VTNR* связано

с большей вероятностью прекращения курения при терапии бупропионом [33]. Также гаплотип GG (rs737865 и rs165599) в ферменте катехол-О-метилтрансферазе (COMT), который участвует в метаболической инактивации дофамина, был связан с благоприятным исходом при использовании бупропиона для прекращения курения [26]. Бупропион метаболизируется в активный метаболит, гидроксипропион, с помощью CYP2B6. Показано, что носители аллеля *CYP2B6**6 имеют значительно более высокие показатели воздержания от курения, чем индивидуумы с аллелем *CYP2B6* (*1/*1), при лечении бупропионом [45]. Некодирующий однонуклеотидный полиморфизм CYP2B6 был связан с длительным воздержанием от курения при лечении бупропионом [25]. Также было установлено, что на эффективность и переносимость терапии табакокурения бупропионом влияют полиморфизмы генов, связанные с вторичными мессенджерами (протеинкиназами) полиморфизма ANKK1 Taq1A [68, 80].

Варениклин

Варениклин является наиболее эффективным препаратом для лечения никотиновой зависимости. Он действует как парциальный агонист-антагонист никотиновых n -холинорецепторов. Варениклин (Chantix®) является частичным агонистом подтипа $\alpha 4\beta 2$ nAChR с высоким сродством, что приводит к снижению высвобождения дофамина и облегчению симптомов отмены и влечения к никотину [65]. Было установлено, что маркером воздержания от табакокурения через 9–12 недель терапии варениклином являются определенные полиморфизмы n -холинорецепторов (nAChR, гены субъединиц *CHRNA2*, *CHRNA5*, и *CHRNA4*) [80]. Продемонстрировано, что два полиморфизма в гене *CHRNA2* (rs3811450 и rs4262952) связаны с повышенным воздержанием от курения при терапии варениклином. Частота тошноты, наиболее распространенного побочного эффекта терапии варениклином, была ассоциирована, преимущественно, с полиморфизмами генов, расположенных в локусах хромосомы 15q25, — это полиморфизмы rs555018 гена n -холинорецептора *CHRNA5* и rs1190449 гена n -холинорецептора *CHRNA4* [80]. Варениклин с высокой специфичностью связывается с серотониновыми 5-HT₃ рецепторами, и предполагается, что именно этот механизм действия участвует в уменьшении симптомов отмены никотина [65]. Полиморфизмы генов серотониновой системы *HTR3A* и *HTR3B* ассоциированы с вызванной варениклином тошнотой, что может провоцировать отказ от лечения и ранний рецидив [80].

Фармакогенетика применения дисульфирама в терапии зависимости от кокаина

Дисульфирам не является официально зарегистрированным препаратом для лечения зависимости от кокаина, но в нескольких доказательных исследованиях была продемонстрирована определенная эффективность дисульфирама при данном заболевании. Терапевтические эффекты дисульфирама при зависимости от кокаина связывают с тем, что данный препарат, помимо альдегиддегидрогеназы, ингибирует также фермент катаболизма дофамина — дисульфирам ингибирует

оксидоредуктазу дофамин-β-гидроксилазу (DBH, кодируемую геном DBH), что на фоне приема кокаина, тормозящего обратный захват данного нейромедиатора, приводит к избыточному накоплению дофамина в синаптической щели, что, в свою очередь, вызывает вместо эйфории неприятные ощущения — нервозность, дисфорию и акатизию [39]. В нескольких исследованиях было показано, что полиморфизм гена дофамин-бета-гидроксилазы (DBH C-1021T (rs1611115)) ассоциирован с уровнем активности данного фермента, причем гомозиготы ТТ, имеющие более низкую активность DBH, лучше отвечают на терапию зависимости от кокаина дисульфирамом, возможно в силу того, что для ингибирования дофамин-бета-гидроксилазы у данных пациентов достаточно меньшего количества дисульфирама [9, 12, 24, 31]. Также был исследован 3'UTR VNTR гена переносчика дофамина (SLC6A3 (DAT1)) в качестве потенциального медиатора ответа на фармакотерапию дисульфирамом у пациентов с сопутствующими расстройствами, связанными с кокаином и опиоидами. Обнаружено, что пациенты с SLC6A3 (DAT1) 10 ответили на лечение дисульфирамом, по сравнению с пациентами, несущими 9-повторный аллель [67].

ГЕННАЯ ИНЖЕНЕРИЯ В ТЕРАПИИ ХИМИЧЕСКИХ ЗАВИСИМОСТЕЙ

Исследования возможностей применения генноинженерных технологий для терапии химических зависимостей включают преимущественно использование различных видов РНК [13, 40].

Антикаталазные РНК

Группа ученых из Чили вводили в вентральную тегментальную область мозга крыс (часть системы награды мозга) лентивирусный вектор, сцепленный со специальной РНК (shRNA), которая препятствует процессингу информационной РНК, кодирующей фермент каталазу, и тем самым блокирует синтез последнего [35]. В течение 50 дней после однократного введения такой антикаталазной shRNA у крыс были значительно снижены как релиз дофамина в системе награды мозга в ответ на потребление этанола, так и само потребление этанола. Эти данные не только открывают совершенно новые перспективы в лечении алкоголизма, но и подтверждают представления о важной роли дофаминергической нейротрансмиссии системы награды мозга в механизмах развития зависимости от этанола [13].

РНК, блокирующие синтез альдегиддегидрогеназы

Как уже упоминалось выше, дисульфирам ингибирует фермент альдегиддегидрогеназу, в результате чего употребление алкоголя становится субъективно неприятным и невозможным. Основная проблема терапии алкоголизма дисульфирамом — низкий уровень приверженности терапии, обусловленный тем, что многие больные алкоголизмом не хотят ежедневно принимать таблетки дисульфирама. Многочисленные попытки создать пролонгированную лекарственную

форму дисульфирама, которая позволила бы отчасти решить проблему низкой приверженности терапии, до сих пор не увенчались успехом, что обусловило появление в России большого количества шарлатанских методов лечения алкоголизма, в основе которых лежит эксплуатация широко распространенных среди больных алкоголизмом мифов о том, что существуют способы, позволяющие на длительное время сформировать непереносимость человеком алкоголя (препараты «капсула», «торпедо», «имплантат эсперали» и проч.). Все эти методы, являющиеся, по сути, не чем иным, как наукообразно декорированным шаманством [3], отражают, тем не менее, запрос большого количества больных с синдромом зависимости от алкоголя и в особенности их близких на методы, вызывающие долгосрочную сенсibilизацию к этанолу. Реальную перспективу создания таких методов открывают недавние исследования в области молекулярной генетики и геномной инженерии. Так, недавно было показано [52, 82], что однократное введение крысам другой shRNA, блокирующей процессинг информационной РНК, кодирующей альдегиддегидрогеназу и, тем самым, синтез этого энзима, вызывает длительное (более месяца) снижение потребления этанола крысами. Одна из крупных фармацевтических компаний, как недавно сообщалось, проводит активные исследования в данном направлении [79].

РНК дофаминовых рецепторов

В исследованиях с применением функционального ядерного магнитного резонанса, выполненных нынешним директором Национального института наркоманий США (NIDA) N.D. Volkow и ее коллегами, было убедительно продемонстрировано, что при многих видах химических зависимостей (от алкоголя, опиоидов, кокаина, амфетамина) происходит значительное снижение количества определенного подтипа дофаминовых рецепторов (D2-рецепторов) в субструктурах системы награды мозга [16]. Напротив, введение в мозг крыс с помощью специального вирусного вектора информационной РНК, кодирующей D2-рецептор, и, за счет этого, значительно увеличивающееся на длительное время его количество в нейрональной мембране вызывало существенное снижение потребления алкоголя алкоголь-зависимыми крысами [64]. Данные результаты можно рассматривать в качестве первых шагов на пути к патогенетической терапии алкоголизма.

Литература

1. Колесникова Л., Долгих В. В., Гомбоева А. С. Гены нейромедиаторных систем и психоэмоциональные свойства человека: серотонинергическая система // Acta Biomedica Scientifica. 2011; 5: 212–215.
2. Крупницкий Е. М., Рыбакова К. В., Скурат Е. П. и др. Двойное слепое рандомизированное плацебо-контролируемое исследование эффективности применения прегабалина для лечения синдрома зависимости от алкоголя // Вопросы наркологии. 2017; 8: 81–82.
3. Крупницкий Е. М. Краткосрочное интенсивное психотерапевтическое вмешательство в наркологии с позиций доказательной медицины // Неврологический вестник. 2010; 42 (3): 25–27.

4. Крупицкий Е. М. Применение фармакологических средств для стабилизации ремиссий и профилактики рецидивов при алкоголизме: зарубежные исследования // Вопросы наркологии. 2003; 1: 51–61.
5. Крупицкий Е. М., Кибитов А. О., Блохина Е. А. и др. Стабилизация ремиссий у больных опийной наркоманией имплантом налтрексона: фармакогенетический аспект // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2015; 115 (4): 14–23.
6. Кибитов А. О., Бродянский В. М., Рыбакова К. В. и др. Фармакогенетические маркеры эффективности терапии алкогольной зависимости прегабалином — модулятором систем ГАМК и глутамата // Вопросы наркологии. 2018; 10–11: 101–150.
7. Kranzler H. R., Armeli S., Tennen H. et al. A double-blind, randomized trial of sertraline for alcohol dependence: moderation by age of onset and 5-HTTLPR genotype // J. Clin. Psychopharmacol. 2011; 31 (1): 22.
8. Oslin D. W., Berrettini W., Kranzler H. R. et al. A functional polymorphism of the mu-opioid receptor gene is associated with naltrexone response in alcohol-dependent patients // Neuropsychopharmacology. 2003; 28 (8): 1546–1552.
9. Köhnke M. D., Zabetian C. P., Anderson G. M. et al. A genotype-controlled analysis of plasma dopamine β -hydroxylase in healthy and alcoholic subjects: evidence for alcohol-related differences in noradrenergic function // Biol. Psychiatry. 2002; 52 (12): 1151–1158.
10. Ray L. A., Miranda R. Jr., MacKillop J. et al. A preliminary pharmacogenetic investigation of adverse events from topiramate in heavy drinkers // Exp. Clin. Psychopharmacol. 2009; 17 (2): 122.
11. Johnson B., Alho H., Addolorato G. et al. A prospective pharmacogenetic phase 3 clinical trial of low-dose ondansetron (a 5-HT₃ antagonist) to treat heavy and very heavy drinkers with alcohol use disorder. 2022. 27 p. doi: 10.21203/rs.3.rs-2156237/v1.
12. Zabetian C. P., Anderson G. M., Buxbaum S. G. et al. A quantitative-trait analysis of human plasma-dopamine β -hydroxylase activity: evidence for a major functional polymorphism at the DBH locus // Amer. J. Human Genet. 2001; 68 (2): 515–522. doi: 10.1086/318198.
13. Sanchez A. C., Li C., Andrews B. et al. AAV gene therapy for alcoholism: Inhibition of mitochondrial aldehyde dehydrogenase enzyme expression in hepatoma cells // Human Gene Ther. 2017; 28 (9): 717–725.
14. Latt N., Conigrave K., Saunders J. et al. Addiction medicine. Oxford University Press, 2009. 459 p.
15. Patriquin M. A., Bauer I. E., Soares J. C. et al. Addiction pharmacogenetics: a systematic review of the genetic variation of the dopaminergic system // Psychiatr. Genet. 2015; 25 (5): 181.
16. Volkow N. D., Wang G. J., Fowler J. S. et al. Addiction: decreased reward sensitivity and increased expectation sensitivity conspire to overwhelm the brain's control circuit // Bioessays. 2010; 32 (9): 748–755. doi: 10.1002/bies.201000042.
17. Addolorato G., Mirijello A., Leggio L. Alcohol addiction: toward a patient-oriented pharmacological treatment // Expert Opin. Pharmacother. 2013; 14 (16): 2157–2160. doi: 10.1517/14656566.2013.834047.
18. Anton R. F., Oroszi G., O'Malley S. et al. An evaluation of mu-opioid receptor (OPRM1) as a predictor of naltrexone response in the treatment of alcohol dependence: results from the combined pharmacotherapies and behavioral interventions for alcohol Dependence (COMBINE) study // Arch. Gen. Psychiatry. 2008; 65 (2): 135–144.
19. Votaw V. R., Witkiewitz K., Van Horn M. L. et al. An intensive longitudinal examination of topiramate treatment for alcohol use disorder: a secondary analysis of data from a randomized controlled trial // Addiction. 2023; 118: 1040–1052. doi: 10.1111/add.16126.
20. Crist R. C., Clarke T.-K., Ang A. et al. An intronic variant in OPRD1 predicts treatment outcome for opioid dependence in African-Americans // Neuropsychopharmacology. 2013; 38 (10): 2003–2010.

21. *Munafò M. R., Elliot K. M., Murphy M. F. et al.* Association of the mu-opioid receptor gene with smoking cessation // *Pharmacogenomics J.* 2007; 7 (5): 353–361. doi: 10.1038/6500432.
22. *Berrettini W.* A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2022; 19 (3): 229–236.
23. *Oneda B., Crettol S., Bochud M. et al.* Beta-Arrestin2 influences the response to methadone in opioid-dependent patients // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (4): 258–266.
24. *Bhaduri N., Mukhopadhyay K.* Correlation of plasma dopamine β -hydroxylase activity with polymorphisms in DBH gene: a study on Eastern Indian population // *Cell. Mol. Neurobiol.* 2008; 28 (3): 343–350. doi: 10.1007/s10571-007-9256-8.
25. *Kirchheiner J., Klein C., Meineke I. et al.* Bupropion and 4-OH-bupropion pharmacokinetics in relation to genetic polymorphisms in CYP2B6 // *Pharmacogenetics.* 2003; 13: 619–626.
26. *Berrettini W.H., Wileyto E.P., Epstein L. et al.* Catechol-O-Methyltransferase (COMT) gene variants predict response to bupropion therapy for tobacco dependence // *Biol. Psychiatry.* 2007; 61: 111–118.
27. *Dobrinas M., Crettol S., Oneda B. et al.* Contribution of CYP2B6 alleles in explaining extreme (S)-methadone plasma levels: a CYP2B6 gene resequencing study // *Pharmacogenet. Genom.* 2013; 23 (2): 84–93.
28. *Tsuang M. T., Lyons M. J., Meyer J. M. et al.* Co-occurrence of abuse of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1998; 55 (11): 967–972.
29. *Correa Filho J.M., Baltieri D. A.* A pilot study of full-dose ondansetron to treat heavy-drinking men withdrawing from alcohol in Brazil // *Addict. Behav.* 2013; 38 (4): 2044–2051. doi: 10.1016/j.addbeh.2012.12.018.
30. *Crist R. C., Clarke T. K., Berrettini W.H.* Pharmacogenetics of opioid use disorder treatment // *CNS Drugs.* 2018; 32 (4): 305–320.
31. *Deinum J., Steenbergen-Spanjers G. C. H., Jansen M. et al.* DBH gene variants that cause low plasma dopamine β hydroxylase with or without a severe orthostatic syndrome // *J. Med. Genet.* 2004; 41 (4): e38-e38. doi: 10.1136/jmg.2003.009282.
32. *Johnson B. A., Seneviratne C., Wang X. Q. et al.* Determination of genotype combinations that can predict the outcome of the treatment of alcohol dependence using the 5-HT (3) antagonist ondansetron // *Amer. J. Psychiatry.* 2013; 170 (9): 1020–1031. doi: 10.1176/appi.ajp.2013.12091163.
33. *O’Gara C., Stapleton J., Sutherland G. et al.* Dopamine transporter polymorphisms are associated with short-term response to smoking cessation treatment // *Pharmacogenet. Genom.* 2007; 17: 61–67.
34. *Arias A. J., Armeli S., Gelernter J. et al.* Effects of opioid receptor gene variation on targeted nalmefene treatment in heavy drinkers // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2008; 32 (7): 1159–1166.
35. *Karahanian E., Quintanilla M. E., Tampier L. et al.* Ethanol as a prodrug: brain metabolism of ethanol mediates its reinforcing effects // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2011; 35 (4): 606–612. doi: 10.1111/j.1530-0277.2011.01439.x.
36. *Fairbanks J., Umbreit A., Kolla B. P. et al.* Evidence-based pharmacotherapies for alcohol use disorder: clinical pearls // *Mayo Clin. Proc.* 2020; 95 (9): 1964–1977.
37. *Salloum N. C., Buchalter E. L., Chanani S. et al.* From genes to treatments: a systematic review of the pharmacogenetics in smoking cessation // *Pharmacogenomics.* 2018; 19 (10): 861–871. doi: 10.2217/pgs-2018-0023.
38. *Mutschler J., Abbruzzese E., Witt S. H. et al.* Functional polymorphism of the dopamine beta-hydroxylase gene is associated with increased risk of disulfiram-induced adverse effects in alcohol-dependent patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2012; 32 (4): 578–580.
39. *Gaval-Cruz M., Weinshenker D.* Mechanisms of disulfiram-induced cocaine abstinence: antabuse and cocaine relapse // *Mol. Interv.* 2009; 9 (4): 175. doi: 10.1124/mi.9.4.6.

40. *Edenberg H.J., Strother W.N., McClintick J.N. et al.* Gene expression in the hippocampus of inbred alcohol-preferring and-nonpreferring rats // *Genes Brain Behav.* 2005; 4 (1): 20–30.
41. *Karpyak V.M., Biernacka J.M., Geske J.R. et al.* Genetic markers associated with abstinence length in alcohol-dependent subjects treated with acamprosate // *Transl. Psychiatry.* 2014; 4 (10): 1–7. doi: 10.1038/tp.2014.103.
42. *Johnstone E. C., Yudkin P.L., Hey K. et al.* Genetic variation in dopaminergic pathways and short-term effectiveness of the nicotine patch // *Pharmacogenetics.* 2004; 14 (2): 83–90. doi: 10.1097/00008571-200402000-00002.
43. *Clarke T.K., Crist R. C., Ang A. et al.* Genetic variation in OPRD1 and the response to treatment for opioid dependence with buprenorphine in European-American females // *Pharmacogenomics. J.* 2014; 14 (3): 303. doi: 10.1038/tpj.2013.30.
44. *Helton S. G., Lohoff F.W.* Pharmacogenetics of alcohol use disorders and comorbid psychiatric disorders // *Psychiatry Res.* 2015; 230 (2): 121–129.
45. *Benowitz N.L., Zhu A. Z. X. X., Tyndale R. F. et al.* Influence of CYP2B6 genetic variants on plasma and urine concentrations of bupropion and metabolites at steady state // *Pharmacogenet. Genomics.* 2013; 23: 135–141.
46. *Kiefer F., Witt S. H., Frank J. et al.* Involvement of the atrial natriuretic peptide transcription factor GATA4 in alcohol dependence, relapse risk and treatment response to acamprosate // *Pharmacogenomics J.* 2011; 11 (5): 368–374.
47. *Swan G. E., Jack L. M., Valdes A. M. et al.* Joint effect of dopaminergic genes on likelihood of smoking following treatment with bupropion SR // *Health Psychol.* 2007; 26: 361–368.
48. *Jones J. D., Comer S. D., Kranzler H. R.* The pharmacogenetics of alcohol use disorder // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015; 39 (3): 391–402.
49. *Kranzler H. R., Soyka M.* Diagnosis and pharmacotherapy of alcohol use disorder: a review // *JAMA.* 2018; 320 (8): 815–824.
50. *Kranzler R. H., Edenberg H. J.* Pharmacogenetics of alcohol and alcohol dependence treatment // *Curr. Pharm. Des.* 2010; 16 (19): 2141–2148.
51. *Lohoff F. W.* Pharmacotherapies and personalized medicine for alcohol use disorder: a review // *Pharmacogenomics.* 2020; 21 (15): 1117–1138.
52. *Karahanian E., Rivera-Meza M., Tampier L. et al.* Long-term inhibition of ethanol intake by the administration of an aldehyde dehydrogenase-2 (ALDH 2)-coding lentiviral vector into the ventral tegmental area of rats // *Addict. Biol.* 2015; 20 (2): 336–344. doi: 10.1111/adb.12130.
53. *Stahl S. M.* Mechanism of action of serotonin selective reuptake inhibitors: serotonin receptors and pathways mediate therapeutic effects and side effects // *Journal of affective disorders.* 1998; 51 (3): 215–235.
54. *Morley K. C., Luquin N., Baillie A. et al.* Moderation of baclofen response by a GABAB receptor polymorphism: results from the BacALD randomized controlled trial // *Addiction.* 2018; 113 (12): 2205–2213. doi: 10.1111/add.14373.
55. *Burns J. A., Kroll D. S., Feldman D. E. et al.* Molecular imaging of opioid and dopamine systems: insights into the pharmacogenetics of opioid use disorders // *Front. Psychiatry.* 2019; 10: 626.
56. *Anton R. F., Voronin K. K., Randall P.K. et al.* Naltrexone modification of drinking effects in a subacute treatment and bar-lab paradigm: influence of OPRM1 and dopamine transporter (SLC6A3) genes // *Alcohol Clin. Exp. Res.* 2012. doi: 10.1111/j.1530-0277.2012.01807.x.
57. *Oslin D. W., Leong S. H., Lynch K. G. et al.* Naltrexone vs placebo for the treatment of alcohol dependence: a randomized clinical trial // *JAMA Psychiatry.* 2015; 72 (5): 430–437. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2014.3053.
58. *Nieto S. J., Grodin E. N., Ray L. A.* On the path toward personalized medicine: implications of pharmacogenetic studies of alcohol use disorder medications // *Expert Rev. Precis. Med. Drug Dev.* 2020; 5 (1): 43–54.

59. Burnette E. M., Nieto S. J., Grodin E. N. et al. Novel agents for the pharmacological treatment of alcohol use disorder // *Drugs*. 2022; 82 (3): 251–274.
60. Johnson B. A., Roache J. D., Javors M. A. et al. Ondansetron for reduction of drinking among biologically predisposed alcoholic patients: A randomized controlled trial // *JAMA*. 2000; 284 (8): 963–971. doi: 10.1001/jama.284.8.963.
61. Gelernter J., Gueorguieva R., Kranzler H. R. et al. Opioid receptor gene (OPRM1, OPRK1, and OPRD1) variants and response to naltrexone treatment for alcohol dependence: results from the VA Cooperative Study // *Alcohol. Clin. Exp. Res*. 2007; 31 (4): 555–563.
62. Bunten H., Liang W. J., Pounder D. J. et al. OPRM1 and CYP2B6 gene variants as risk factors in methadone-related deaths // *Clin. Pharmacol. Ther*. 2010; 88 (3): 383–389.
63. Johnson B. A., Ait-Daoud N., Bowden C. L. et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: A randomised controlled trial // *Lancet*. 2003; 361 (9370): 1677–1685. doi: 10.1016/s0140-6736(03)13370-3.
64. Thanos P. K., Volkow N. D., Freimuth P. et al. Overexpression of dopamine D2 receptors reduces alcohol self-administration // *J. Neurochemistry*. 2001; 78 (5): 1094–1103. doi: 10.1046/j.1471-4159.2001.00492.x.
65. Perez-Paramo Y. X., Lazarus P. Pharmacogenetics factors influencing smoking cessation success; the importance of nicotine metabolism // *Expert Opin. Drug Metab. Toxicol*. 2021; 17 (3): 333–349.
66. Johnson B. A., Ait-Daoud N., Seneviratne C. et al. Pharmacogenetic approach at the serotonin transporter gene as a method of reducing the severity of alcohol drinking // *Amer. J. Psychiatry*. 2011; 168 (3): 265–275. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.10050755.
67. Kampaŋkaew J. P., Spellicy C. J., Nielsen E. M. et al. Pharmacogenetic role of dopamine transporter (SLC6A3) variation on response to disulfiram treatment for cocaine addiction // *Amer. J. Addict*. 2019; 28 (4): 311–317.
68. Sturgess J. E., George T. P., Kennedy J. L. et al. Pharmacogenetics of alcohol, nicotine and drug addiction treatments // *Addict. Biol*. 2011; 16 (3): 357–376.
69. Khokhar J. Y., Ferguson C. S., Zhu A. Z., Tyndale R. F. Pharmacogenetics of drug dependence: role of gene variations in susceptibility and treatment // *Ann. Rev. Pharmacol. Toxicol*. 2010; 50: 39–61.
70. Arias A. J., Gelernter J., Gueorguieva R. et al. Pharmacogenetics of naltrexone and disulfiram in alcohol dependent, dually diagnosed veterans // *Amer. J. Addict*. 2014; 23 (3): 288–293.
71. Attilia F., Perciballi R., Rotondo C. et al. Pharmacological treatment of alcohol use disorder. Scientific evidence // *Riv. Psichiatr*. 2018; 53 (3): 123–127. doi: 10.1708/2925.29414.
72. Ooteman W., Michael N., Koeter M. et al. Predicting the effect of naltrexone and acamprostate in alcohol-dependent patients using phenotypic, endophenotypic and genetic indicators // *Behav. Genet*. 2007; 37 (6): 781–782. doi: 10.1111/j.1369-1600.2009.00159.x.
73. Krupitsky E., Rybakova K., Skurat E. et al. Pregabalin reduces smoking and drinking in alcohol dependent subjects // *Eur. Neuropsychopharmacol*. 2019; 29 (1): S176–S177. doi: 10.1016/j.euroneuro.2018.11.300.
74. Kranzler H. R., Morris P. E., Pond T. et al. Prospective randomized pharmacogenetic study of topiramate. for treating alcohol use disorder // *Neuropsychopharmacology*. 2021; Suppl.: 1–7. doi: 10.1038/s41386-020-00945-9.
75. Crist R. C., Phillips K. A., Furnari M. A. et al. Replication of the pharmacogenetic effect of rs678849 on buprenorphine efficacy in African-Americans with opioid use disorder // *Pharmacogenomics J*. 2019; 19 (3): 260. doi: 10.1038/s41397-018-0065-x.
76. Rubio G., Martinez-Gras I., Manzanares J. Modulation of impulsivity by topiramate: Implications for the treatment of alcohol dependence // *J. Clin. Psychopharmacol*. 2009; 29 (6): 584–589. doi: 10.1097/JCP.0b013e3181bfdb79.

77. *Perez de Los Cobos J., Alcaraz S., Siñol N. et al.* Satisfaction with methadone and opioid receptor genes polymorphisms in treatment-refractory heroin-dependent patients // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2017; 37 (3): 378–380.
78. *Seneviratne C., Johnson B. A.* Advances in medications and tailoring treatment for alcohol use disorder // *Alcohol. Res. Curr. Rev.* 2015; 37 (1): 15. doi: 10.0000/www.ncbi.nlm.nih.gov/PMC44.
79. *Harris J. F., Micheva-Viteva S., Li N., Hong-Geller E.* Small RNA-mediated regulation of host-pathogen interactions // *Virulence.* 2013; 4 (8): 785–795. doi: 10.4161/viru.26119.
80. *King D. P., Paciga S., Pickering E. et al.* Smoking cessation pharmacogenetics: Analysis of varenicline and bupropion in placebo-controlled clinical trials // *Neuropsychopharmacology.* 2012; 37: 641–650.
81. *Soyka M.* Nalmefene for the treatment of alcohol use disorders: recent data and clinical potential // *Expert Opin. Pharmacother.* 2016; 17 (4): 619–626.
82. *Israel Y., Quintanilla M. E., Karahanian E. et al.* The «first hit» toward alcohol reinforcement: role of ethanol metabolites // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2015; 39 (5): 776–786. doi: 10.1111/acer.12709.
83. *Del Re A. C., Maisel N., Blodgett J., Finney J.* The declining efficacy of naltrexone pharmacotherapy for alcohol use disorders over time: A multivariate meta-analysis // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 2013; 37 (6): 1064–1068. doi: 10.1111/acer.12067.
84. *Johnson B. A., Rosenthal N., Capece J. A. et al.* Topiramate for treating alcohol dependence: A randomized controlled trial // *JAMA.* 2007; 298 (14): 1641–1651. doi: 10.1001/jama.298.14.1641.
85. *Kranzler H. R., Covault J., Feinn R. et al.* Topiramate treatment for heavy drinkers: moderation by a GRIK1 polymorphism // *Am. J. Psychiatr.* 2014; 171 (4): 445–452. doi: 10.1037/a0037309.
86. *Kranzler H. R., Armeli S., Covault J., Tennen H.* Variation in OPRM1 moderates the effect of desire to drink on subsequent drinking and its attenuation by naltrexone treatment // *Addict. Biol.* 2013; 18 (1): 193–201.
87. *World Drug Report 2022 / UNODC.* 2022. <https://www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html>.

Применение препарата Прегабалин в составе комплексной терапии синдрома отмены опиоидов

Р. Д. Илюк, К. А. Казанков, Н. В. Баранок, А. И. Нечаева, Е. П. Скурат,
И. А. Заплаткин, Е. М. Крупицкий

ВВЕДЕНИЕ

Опиоидная зависимость характеризуется множеством негативных медицинских и социальных последствий, которые делают это заболевание одной из наиболее актуальных проблем общественного здравоохранения [5].

Хотя лечение синдрома отмены опиоидов (СОО) достаточно хорошо разработано [2, 16, 18], эффективное купирование этого состояния («детоксикация») продолжает относиться к разряду важнейших задач наркологии. Несмотря на различные схемы фармакотерапии, СОО нередко субъективно тяжело переносится больными, и, по данным ряда исследователей, значительная часть больных с синдромом зависимости от опиоидов не завершает терапию СОО и возобновляет употребление опиатов [2].

Методы ускоренного купирования СОО с применением общей анестезии хотя и позволяют существенно увеличить процент больных, завершающих терапию, связаны со значительными рисками серьезных осложнений [16] и не нашли широкого применения в наркологии. В настоящее время существуют две основные схемы (протокола) купирования СОО с доказанной эффективностью: клонидиновая схема и бупренорфиновый протокол [21, 37]. Применение бупренорфина для купирования СОО запрещено в Российской Федерации. Основными недостатками клонидинового протокола являются выраженное центрально-депримирующее действие и низкая эффективность, что препятствует как обращению больных за наркологической помощью, так и успешному завершению терапии СОО. Поэтому важной и актуальной представляется задача разработки новых методов лечения СОО, эффективных и не связанных с применением агонистов опиоидных рецепторов или блокаторов альфа-2-адренорецепторов.

Один из таких новых подходов к терапии СОО — применение с этой целью прегабалина — препарата, блокирующего α_2 - σ -субъединицу потенциалозависимого кальциевого канала нейронов и, таким образом, уменьшающего высвобождение глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов [80]. Основные показания для применения прегабалина — нейропатическая боль, генерализованное тревожное расстройство и эпилепсия. Выраженный болевой компонент и нарушения сна в совокупности с тревогой входят в число ведущих симптомов СОО — поэтому прегабалин, обладающий анальгетическим, анксиолитическим и снотворным действием, является эффективным в комплексной терапии синдрома отмены опиоидов.

Это подтверждают, в частности, эксперименты на животных, в которых было показано, что прегабалин уменьшает индуцированную морфином толерантность

и проявления синдрома зависимости [48]. Добавление габапентина, сходного с прегабалином по механизму действия, к протоколу купирования СОО, основанному на использовании метадона [70, 76] и бупренорфина [77], повышало эффективность терапии. Также в России [15] и за рубежом [92] появилась информация о применении прегабалина больными с синдромом зависимости от опиоидов для самолечения синдрома отмены. Кроме того, опубликованы сообщения о случаях успешного применения прегабалина для лечения СОО [9, 10, 53, 54, 79].

ОСНОВНАЯ ЧАСТЬ

В работе представлены обоснование, методология использования и оценка эффективности применения препарата прегабалин в составе комплексной симптом-регулируемой терапии неосложненного синдрома отмены опиоидов.

Определение заболевания или состояния

Синдром отмены опиоидов («абстинентное состояние», «абстинентный синдром») — это комплекс соматических, вегетативно-неврологических, физических и психических нарушений/симптомов различного сочетания и различной степени тяжести, возникающих при прекращении приема или снижении дозы опиоидов после неоднократного, обычно длительного и/или в высоких дозах употребления данного вещества, или фармакологического блокирования действия опиоидов, которые принимались многократно, обычно в течение длительного времени и/или в больших дозах.

Общие принципы диагностики СОО

Диагноз синдрома отмены опиоидов устанавливается путем: сбора анамнеза, оценки клинических проявлений и их соответствия диагностическим критериям СОО, общего осмотра пациента по системам и органам последовательно, проведения физикального обследования и клинико-психопатологического, инструментального и лабораторного обследований.

Перед началом оказания медицинских услуг от каждого пациента необходимо получить информированное согласие на лечение в письменной форме. В начале лечения следует предоставить пациенту полную информацию о его правах и обязанностях, а также о роли и обязанностях медицинских работников.

При сборе анамнеза отмечается информация, касающаяся развития, образования, семьи и ближайшего окружения, внутрисемейных взаимоотношений, трудового и социально-правового статуса, перенесенных и сопутствующих заболеваний.

Регистрации подлежат характер употребления и способы введения психоактивных веществ (ПАВ), уровень толерантности, наличие передозировок, особенности наркотизации и специфика действия ПАВ. Следует выяснить уровень кри-

тичности к заболеванию, а также учитывать, что у опиатзависимых нередко отмечается сочетанная зависимость от других ПАВ (алкоголя, марихуаны, кокаина, «экстази», амфетаминов, бензодиазепинов). Необходимо фиксировать внешние, косвенные признаки употребления опиоидов: следы от уколов, гематомы по ходу крупных вен в области локтевых сгибов, кистей рук, на стопах, а также в паховой и подмышечной областях; изменения вен после многочисленных инъекций (старые плотные рубцы, «дорожки», «узлы»); следы от ожогов; порезы; множественный кариес и разрушение зубов; кожные покровы сухие, со следами расчесов. Могут присутствовать признаки интоксикации опиатами: апатия и седация; нарушение координации; психомоторная заторможенность или расторможенность; нарушения внимания; нарушения суждений; смазанная речь; сужение зрачков; угнетение сознания.

Диагностические критерии синдрома отмены опиоидов по МКБ-10 (F11.3x)

При постановке диагноза синдрома отмены опиоидов по МКБ-10 (F11.3x) применяются следующие диагностические правила:

1. Должно быть соответствие общим критериям состояния отмены. Диагноз синдрома отмены (F1x.3) может быть установлен при наличии четких данных о недавнем прекращении приема или снижении доз ПАВ после его употребления обычно в течение длительного времени и/или в высоких дозах; симптомы и признаки соответствуют известным характеристикам состояния отмены конкретного ПАВ; симптомы и признаки не обусловлены медицинским расстройством, не имеющим отношения к употреблению данного ПАВ, и не могут быть лучше объяснены другим психическим или поведенческим расстройством.

2. Могут присутствовать признаки из числа следующих: сильное желание принять опиоиды; ринорея или чихание; слезотечение; мышечные боли или судороги; абдоминальные спазмы; тошнота или рвота; диарея; расширение зрачков; образование «гусиной кожи», периодический озноб; тахикардия или артериальная гипертензия; зевота; беспокойный сон; дисфория [12].

Физические нарушения могут варьироваться в зависимости от употребляемого опиоида. Синдром отмены облегчается последующим употреблением вещества. Простое постинтоксикационное состояние или тремор, вызванный другими причинами, не должны смешиваться с симптомами синдрома отмены.

Диагноз синдрома отмены должен быть уточнен соответствующими пятизначными кодами: F1x.30 — синдром отмены неосложненный или F1x31 — синдром отмены с судорогами. Так как синдром отмены является одним из проявлений синдрома зависимости (F1x.2xx), этот диагноз также надо устанавливать. Синдром отмены кодируется самостоятельно в том случае, когда это состояние является непосредственной причиной обращения к врачу-специалисту в случае выраженной тяжести расстройств.

Основные клинические проявления и особенности течения СОО

Основные клинические проявления синдрома отмены опиоидов. В структуре СОО выделяется несколько групп клинических феноменов.

Болевой синдром является важным диагностическим признаком и относится к категории расстройств, которые пациенты переносят наиболее тяжело. Болевые ощущения могут быть диффузными, мучительными и носить «тянущий, ломящий» характер. Они могут локализоваться в крупных и мелких суставах, мышцах поясницы и шеи, а также в животе. Пациенты часто испытывают высокую потребность в движении, которая может привести к временному снижению боли, но затем еще больше усилить ее. Альгические проявления достигают пика через 30–36 часов после последнего приема наркотических веществ [7, 13, 14].

Сомато-вегетативный синдром отмены может включать расширение зрачков, интенсивное потоотделение, зевоту, повышение систолического артериального давления, учащение сердцебиения, слезотечение, дрожь, учащенное дыхание, периодические ознобы, спазмы в животе, тошноту, рвоту, диарею, насморк с частым чиханием, повышение температуры тела и пилоэрекцию. В начальной стадии наркотизации, когда болевые симптомы в состоянии абстинентного синдрома проявляются слабо или отсутствуют, пациенты могут ошибочно принимают это состояние за гриппоподобную инфекцию [7, 13, 14].

Диссомнические расстройства. Нарушения сна могут проявляться в различных формах. Пресомнические расстройства характеризуются трудностями засыпания, интрасомнические расстройства, напротив, включают беспокойный, поверхностный, кратковременный сон с частыми пробуждениями, переходящими в бессонницу, вызванную недостаточной глубиной сна, постсомнические расстройства проявляются утренней разбитостью и дневной сонливостью, когда человек испытывает трудности при подъеме и ощущает необходимость в дополнительном сне [7, 13, 14].

Психопатоподобные нарушения, обусловленные синдромом отмены опиатов, обычно не сопровождаются делирием, амнестическими нарушениями, выраженным интеллектуально-мнестическим снижением или судорожным синдромом. В структуре психопатологических нарушений СОО преобладают расстройства настроения, такие как тревога, беспокойство, страх перед проявлениями состояния отмены, раздражительность и склонность к дисфорическим реакциям. В случае депрессии гипотимия сопровождается в основном анергическими расстройствами, чувством тоски, уныния, безнадежности, ангедонией, явлениями общей слабости и потерей активности. Депрессивные нарушения, возникающие в абстинентный период, обычно проходят через 2–3 недели после начала симптомов, хотя в редких случаях могут оказаться стойкими [7, 13, 14].

Актуализация влечения к ПАВ (крейвинг) — явление, которое может приобретать как обсессивный, так и компульсивный характер. Обсессивная форма выражается в навязчивых мыслях о наркотиках, воспоминаниях о состоянии опья-

нения и желании употребить наркотик. Этот тип влечения чаще всего возникает на фоне плохого настроения и раздражительности и может включать борьбу мотивов и критические суждения. Компульсивная форма проявляется сильным желанием употребить ПАВ, независимо от возможных негативных последствий. В этом случае аффективные симптомы, психомоторное возбуждение и различные соматические реакции обычно сопровождают желание достичь наркотического эффекта или предотвратить симптомы отмены [7].

Особенности течения СОО. При употреблении опиоидов СОО может возникнуть довольно быстро, уже через 2–4 недели регулярного использования [32]. Время, необходимое для развития СОО, может варьироваться в зависимости от типа опиоидов, используемых пациентом. При приеме героина первые проявления СОО отмечаются через 6–12 ч после последнего употребления наркотика, но при употреблении уличного метадона появление СОО может быть отложено на 2–5 дней и более, а использование наркотиков, содержащих примеси, такие как бензодиазепины или антигистаминные препараты, может привести к удлинению времени появления первых признаков СОО и продолжительности его действия (табл. 1). Обычно пациенты не скрывают непреодолимое желание употребить наркотики. Часто они становятся неуправляемыми, проявляют агрессию и в период отказа от наркотиков совершают большое количество правонарушений.

Максимальная выраженность абстинентных расстройств при употреблении опиоидов наступает в течение 2–3 дней, а их длительность зависит от многих факторов, включая вид наркотика, продолжительность заболевания и проводимое лечение. При лечении героиновой зависимости абстинентные расстройства редко продолжаются более 7–10 дней. Длительность синдрома отмены метадона большая: от 7 до 21 дня.

Симптомы абстиненции наиболее тяжелы у пациентов с длительным злоупотреблением метадонем, а также у тех, кто злоупотреблял героином в течение более 3–4 лет и имеет продолжительную историю заболевания — более 10 лет. У таких пациентов часто наблюдаются интенсивные мышечные и суставные боли, гипергидроз, озноб или чувство жара, акатизия, гипертермия, тошнота, рвота, диарея, лабильность АД и высокая частота сердечных сокращений. Также у таких пациентов могут быть пониженное настроение с дисфорическим оттенком, тревога, чувство страха, двигательное беспокойство, влечение к наркотику и бессонница. В некоторых случаях может наблюдаться гиповолемия, метаболический ацидоз или алкалоз.

Неврологические нарушения и судорожные синдромы в составе абстинентного состояния очень редки. В некоторых случаях синдром отмены опиоидов может быть осложнен делириозными состояниями, которые проявляются остро в период отмены наркотика. Психозы обычно не сопровождаются выраженным психомоторным возбуждением и галлюцинациями. Кроме того, если во время интоксикации опиоидами применять полные или парциальные антагонисты опиоидных рецепторов, может преципитироваться синдром отмены опиоидов, который характеризуется резким началом и выраженной симптоматикой [7].

Для проведения дифференциальной диагностики острого СОО необходимо учитывать симптомы, которые могут свидетельствовать о других заболеваниях. Например, тошнота, рвота и боли в животе могут быть признаками гастроэнтерита, панкреатита, язвенной болезни и непроходимости кишечника. Признаки повышения активности симпатической нервной системы наблюдаются при панических атаках и интоксикациях стимуляторами.

Тремор, делирий и припадки могут указывать на употребление опиоидов в сочетании с алкоголем, бензодиазепинами или барбитуратами. Сужение зрачков, помимо опиоидной интоксикации, может диагностироваться при поражениях моста, а также при местном использовании холинергических средств.

При острой респираторной инфекции и гриппе могут наблюдаться симптомы, схожие с симптомами СОО. В случае вертеброгенного болевого синдрома необходимо учитывать локализацию болей и другие симптомы, которые могут быть связаны с поражением определенных отделов позвоночника. При сепсисе характерны выраженное нарушение общего состояния, лихорадка, нарушения кровообращения и дыхания.

Таблица 1

Течение синдрома отмены опиоидов

Симптомы	Время после последней дозы (в часах)	
	Героин	Метадон
Влечение к опиатам, тревога	6	24–72
Зевота, потливость, насморк, слезотечение	8	> 72
Боли в суставах и мышцах, мидриаз, возбуждение	12	> 72
Гипертензия, тахикардия, тахипноэ, тошнота, компульсивное влечение, эмоциональные расстройства (агрессивность импульсивность)	18–24	> 72
Диарея, рвота	24–36	> 72

Клинические шкалы, психометрические инструменты и листы регистрации, рекомендуемые для оценки основных проявлений СОО

Для оценки основных проявлений СОО и сопутствующих нарушений предлагается использовать следующие инструменты:

- *Общая шкала оценки степени тяжести синдрома отмены опиоидов (ШСОО) [90]. ШСОО* — клиническая шкала, с помощью которой во время осмотра регистрируются такие проявления СОО, как частота пульса в покое, потоотделение, беспокойство, размер зрачка, боли в костях или суставах, ринорея и слезотечение (не связанные с простудой или аллергиями), расстройства пищеварения

в течение последнего получаса, тремор, наблюдаемый на вытянутых руках, зевота (во время опроса), тревога или раздражительность, пилоэрекция.

- *Субъективная и Объективная шкалы оценки степени тяжести СОО (С-Ш-СОО и О-ШСОО)* [47]. С-ШСОО позволяет оценить мнение пациентов о наличии основных проявлений СОО, таких как тревога или нервозность, зевота, потливость, слезотечение, ринорея, пилоэрекция, приливы тепла и холода, неусидчивость или беспокойство, тошнота, подергивание и спастичность мышц, спазмы в желудке, озноб, боли в костях или мышцах, желание принять наркотик. О-ШСОО — клиническая шкала, позволяющая врачу регистрировать: зевоту, ринорею, пилоэрекцию, потоотделение, лакримацию, мидриаз, тремор рук, приливы тепла и холода, неусидчивость или беспокойство, рвоту, подергивание мышц, спазмы в желудке, тревогу.

- *Шкала общего клинического впечатления (ШОКВ / CGI)* [46]. CGI (Clinical global impression scale) была создана в 1976 г. в Национальном институте психического здоровья США. Она состоит из 3 субшкал, отражающих оценку тяжести состояния, общую степень его улучшения по 7-балльной системе и субшкалу индекса эффективности, который рассчитывается по совокупности одной из четырех степеней терапевтического эффекта (заметный, умеренный, минимальный, без изменений) и степени выраженности побочного эффекта препарата (отсутствует, незначительный, значительный, нивелирующий терапевтический эффект). Шкалу CGI используют для клинической оценки состояния перед началом лечения и после завершения этапа или всего курса лечения.

- *Госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД / HADS)* [94]. HADS предназначена для определения степени эмоционального дистресса, связанного с проявлением соматического неблагополучия. Шкала составлена из 14 утверждений и включает две части: «тревога» и «депрессия». Каждому утверждению соответствуют 4 варианта ответа, отражающие градации выраженности признака и кодирующиеся по нарастанию тяжести симптома от 0 (отсутствие) до 3 (максимальная выраженность). Использование госпитальной шкалы тревоги и депрессии позволяет избежать некоторых ошибок диагностики, возникающих при экспертном оценивании аффективных расстройств.

- *Методика ретроспективного анализа потребления опиоидов за последние 30 дней (TLFB)* [82]. Важным инструментом оценки состояния больных является Методика ретроспективного анализа потребления ПАВ за последние 30 дней — Time Line Followback (TLFB), которая стала обязательным методом всех программ оценки потребления ПАВ. График потребления ПАВ представляет собой бланк ретроспективной оценки ежедневного потребления ПАВ, регистрирующий дозу и путь введения ПАВ в течение каждого дня. Днем считается 24-часовой период, который начинается с 9:00 часов утра и заканчивается в 9:00 утра на следующий день. Месяцем считаются 28 последовательных дней.

- *Визуальные аналоговые шкалы оценки боли (ВАШБ), влечения к опиоидам (ВАШВ) и общего состояния здоровья (самочувствия) (ВАШС)* [30]. Данные шкалы используются для измерения субъективной оценки больным степени влече-

ния к наркотику, боли и общего самочувствия, в том числе и при СОО. Например, в визуально-аналоговой шкале оценки влечения пациент самостоятельно отмечает на 10-сантиметровом отрезке степень желаяния выпить или употребить наркотик: 0 мм — отсутствие желаяния, 100 мм — максимальное желаяние. Использование всех вышеозначенных шкал позволяет определять тяжесть состояний в процессе лечения и в соответствии с полученными результатами вносить коррекцию в терапию СОО.

Оценка тяжести синдрома отмены опиоидов (субъективного и объективно-го), влечения к опиоидам, боли, тревоги, депрессии, а также общего клинического впечатления, самочувствия и побочных эффектов должна проводиться ежедневно.

Всю информацию, касающуюся доз, времени приема и дополнительных назначений лекарственных препаратов, применяемых в базовой и симптом-регулируемой терапии, оценки изменений в состоянии здоровья, возникновения нежелательных явлений, их тяжести, связи с исследуемым препаратом и необходимости их купирования, а также поведенческих особенностей (обращение за дополнительным назначением, отказ от лечения, нарушение режима и поведения и т. д.), рекомендуется фиксировать в соответствующих учетных листах-вкладышах в историю болезни: листе регистрации поведенческих особенностей пациентов и особых событий; листе регистрации приема лекарственных средств; листе регистрации побочных эффектов.

Общая оценка состояния пациента, проведение физикального обследования и других врачебных манипуляций

Общая оценка состояния пациента. Оценке подлежит общее состояние больного и наличие соматической патологии. Регистрируются дисфункции ЖКТ, заболевания печени, почек, кожи, дыхательной и сердечно-сосудистой систем. Проводятся клиническая диагностика и оценка инфекционных заболеваний: вирусных гепатитов, туберкулеза, ВИЧ, сифилиса, пневмонии, эндокардитов, менингитов и т. д.

Физикальное обследование. Всем пациентам с СОО с целью оценки тяжести СОО, динамики состояния и безопасности проводимой терапии рекомендуется обследование соматического и неврологического состояния. Обследуются кожные покровы и видимые слизистые, склеры, мышечный тонус, проводятся пальпация и перкуссия печени, почек, аускультация сердца, измеряется АД, ЧСС, частота дыхательных движений, температура тела (ТТ). Оцениваются реакция зрачков, наличие или отсутствие нистагма, тремора, тактильная и болевая чувствительность, статическая и динамическая координация.

Соматическое и неврологическое обследование осуществляется до начала терапии и в процессе проводимого лечения. В процессе лечения оцениваются жизненно важные параметры: ТТ, АД, ЧСС, которые измеряются и регистрируются персоналом ежедневно.

Анализы, лабораторные и инструментальные методы исследования

Всем пациентам с СОО до начала и в конце лечения рекомендуется проводить лабораторные исследования для исключения острой сопутствующей патологии, а также оценки возможных осложнений терапии:

- *Биохимический анализ крови*, включающий общий белок, альбумин, глюкозу, общий холестерин, мочевины, креатинин, гамма-глутамилтрансферазу, аланинаминотрансферазу, общий билирубин, свободный билирубин (неконъюгированный), аспартатаминотрансферазу. При необходимости следует выполнить исследование кислотно-щелочного состояния крови и оценить содержание калия, а также натрия.

- *Клинический анализ крови*, который включает общий анализ, лейкоцитарную формулу и СОЭ (скорость оседания эритроцитов).

- *Клинический анализ мочи*, включающий оценку цвета, прозрачности, плотности, наличия белка, глюкозы, билирубина, уробилиногена, кетоновых тел, солей, клеточных элементов и цилиндров.

- *Анализ на инфекционные заболевания*: микрореакция преципитации на сифилис, определение антител к ВИЧ, HBsAg, Anti-HCV — перед лечением.

Методики оценки состояния должны включать: *анализ мочи на опиаты* (включая метадон) *и другие наркотики* — ежедневно; *анализ выдыхаемого воздуха на наличие алкоголя* — ежедневно. Всем пациентам с диагнозом СОО до начала лечения и по необходимости рекомендуется выполнить исследование ЭКГ с расшифровкой, описанием, интерпретацией данных.

Вопросы организации оказания помощи

СОО — одно из наиболее тягостных для больных проявлений заболевания, угроза его развития часто является причиной продолжения наркотизации. Купирование острой фазы синдрома отмены опиатов («детоксикация») предполагает проведение вмешательств, цель которых — обеспечить прохождение абстиненции с минимальным дискомфортом для пациента. От успешности детоксикации зависит, какая часть из обратившихся за помощью пациентов перейдет в программы дальнейшего, более длительного восстановительного лечения. Несмотря на малую эффективность изолированного применения детоксикации для достижения длительного отказа от употребления наркотиков [91], данный метод все же сокращает уровень их потребления [35].

Детоксикация удовлетворяет такие ожидания пациентов, как избавление от физических симптомов отмены, краткосрочное разрешение личностных и социальных кризисов, связанных с наркопотреблением. Детоксикация может рассматриваться как инструмент по снижению вреда от употребления наркотиков.

Место проведения (условия) лечения. Лечение пациентов с СОО рекомендуется проводить в условиях специализированного стационара, поскольку это

позволяет обеспечить контроль над состоянием пациентов, приемом лекарств, а также необходимую продолжительность оказания помощи. Кроме того, терапия СОО в госпитальных условиях позволяет уменьшить вероятность развития возможных осложнений и снизить риск возврата к употреблению наркотиков. Детоксикацию следует рассматривать как подготовку к продолжительному лечению, которое преследует цель поддерживать воздержание от наркотиков и способствовать реабилитации пациента [40, 65].

По мнению врачей и пациентов, в условиях стационара достигаются более высокие показатели эффективности воздержания от употребления ПАВ и завершения лечения.

Продолжительность, непрерывность лечения и приверженность к терапии. Рекомендованный курс лечения составляет 5–10 дней. Острые проявления СОО купируются в течение пяти-семи дней, однако продолжительность лечения может быть увеличена до трех-четырех недель в зависимости от тяжести состояния пациента и вида принимаемого ПАВ [38, 88].

Опубликовано достаточно много материалов, подкрепляющих предположение о том, что полный курс лечения является более результативным, чем лечение, прекращаемое досрочно [27, 51]. Несоблюдение сроков стационарного лечения представляет собой форму нарушения приверженности. Под приверженностью (adherence) обычно подразумевается степень соответствия поведения пациента рекомендациям, полученным от врача. Удерживаемость пациентов на стационарном лечении, приверженность к нему и повышение доли пациентов, завершивших курс лечения, являются общими проблемами для всех медицинских специальностей. 1–2% всех госпитализаций заканчиваются досрочными выписками [20], а среди пациентов психиатрических клиник этот процент колеблется от 3% до 51% [31].

Низкая приверженность к лечению пациентов с зависимостями от психоактивных веществ — один из наиболее актуальных вопросов наркологии. Около половины пациентов наркологических стационаров прерывают лечение на первой неделе своего пребывания в них [22]. Вместе с тем детоксикация, как и любая лечебная программа, эффективна, если пациент остается в ней достаточное количество времени [69].

Исследования показывают, что у пациентов, находившихся на лечении дольше и завершивших стандартный курс, результаты были лучше при оценке эффектов терапии [67, 83]. Достаточная продолжительность лечения при опиоидной зависимости ассоциирована с уменьшением употребления наркотиков и криминальной активности, улучшением психического статуса и социальной адаптации [43, 52], соответственно, уровень завершения программ детоксикации как критерий их эффективности является чрезвычайно важным.

Из-за досрочного выхода пациентов из программ лечения не реализуются все потенциальные возможности терапии, ресурсы организаций здравоохранения используются неэффективно.

Основные подходы к фармакотерапии СОО

В основе абстинентных явлений лежит опиоидэргическая дисфункция, которая обуславливает нарастание сдвигов в нейромедиаторных системах головного мозга. В первую очередь это относится к дофаминэргической, норадренергической, ГАМК-эргической, глутаматергической нейротрансмиссиям [4].

Применительно к клинической феноменологии СОО можно сказать, что нарушение функционирования нейромедиаторных систем приводит к формированию болевой симптоматики, соматовегетативных, диссомнических и психических нарушений.

Современные фармакотерапевтические подходы лечения СОО учитывают основные патогенетические механизмы его развития, а первостепенной задачей медикаментозной терапии СОО является устранение основных абстинентных симптомов безопасным и эффективным способом [16].

Выделяют несколько подходов, используемых при купировании опиоидного абстинентного синдрома:

- а) ультрабыструю детоксикацию;
- б) терапию с применением полных агонистов и агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов;
- в) терапию с применением неопиоидных лекарственных средств, таких как агонисты альфа-2-адренорецепторов, или препаратов из других групп, например блокаторов кальциевых каналов, регулирующих глутаматергическую нейротрансмиссию;
- г) симптом-регулируемую (адьюнктивную) терапию.

В наркологической практике применяются комплексные схемы купирования СОО [11]. Комплексная фармакотерапия синдрома отмены опиоидов подразумевает использование препаратов, относящихся к базовой и симптом-регулируемой терапии.

В качестве базовой терапии СОО (назначаемой стандартно всем больным) используются или полные агонисты и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (в РФ запрещены, за исключением трамадола) или агонисты альфа-2-адренорецепторов (в РФ — клонидин, за рубежом — клонидин и лофексидин) [11, 33, 37, 41, 45].

В настоящее время внедряется в практику новый подход к лечению СОО, в котором в качестве основного средства терапии применяется препарат, регулирующий глутаматергическую нейротрансмиссию, — прегабалин [9, 10, 53].

К лекарственным средствам симптом-регулируемой (назначаемой при необходимости) терапии СОО относятся: бензодиазепины, блокаторы H₁-гистаминовых рецепторов, НПВС, опиоидные ненаркотические анальгетики [11].

Ультрабыстрая детоксикация (УБД) — это процедура, которая проводится для быстрого избавления от синдрома отмены опиоидов. Ультрабыстрая детоксикация производится в сжатые сроки (1–3 сут) с использованием налтрексона (до 150 мг) или налоксона (10–12,5 мг) [85].

Антагонисты опиатных рецепторов вызывают резкое усиление абстиненции, которое приводит к крайне тягостному состоянию с нарушениями гемодинамики, респираторной функции и острой вегетативной дисфункцией (бронхорея, рвота, повышение секреции желудочного содержимого), что требует максимальной защиты верхних дыхательных путей и вызывает необходимость применения эндотрахеального наркоза с управляемой вентиляцией легких [49]. В этой связи УБД проводят в условиях палат интенсивной терапии, а медицинский персонал обязан иметь реанимационно-анестезиологическую подготовку.

Кроме блокаторов опиоидных рецепторов больным назначают клонидин и седативные препараты для уменьшения соматовегетативных проявлений абстинентного синдрома. После окончания детоксикации большинство пациентов испытывают выраженные аффективные нарушения: тревогу, раздражительность и дисфорические состояния. Ускоренная детоксикация позволяет сократить продолжительность купирования соматовегетативных проявлений, но не редуцирует психопатологическую симптоматику. Больные, прошедшие ускоренную детоксикацию, нуждаются в дальнейшей активной психофармакотерапии и психотерапевтической коррекции.

В настоящее время нет научно обоснованных данных, подтверждающих, что ультрабыстрая детоксикация безопасна и эффективна в качестве метода клинического детоксикационного лечения по сравнению с более длительными лечебными процедурами [34].

Терапия с применением полных агонистов и агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов. В мире широко используемым фармакологическим методом детоксикации при СОО с доказанной эффективностью является терапия опиоидами — метадоном, бупренорфином и др. [37, 45]. Полные агонисты (метадон, героин, левацетилметадол, дигидрокодеин) и агонисты-антагонисты опиоидных рецепторов (бупренорфин, бупренорфин/налуксон) назначают либо в снижающихся дозах на короткий срок при лечении СОО, либо в сравнительно постоянных дозах в течение длительного времени при заместительной поддерживающей терапии, которая позволяет стабилизировать состояние пациента, а также предотвратить появление тяги к наркотику и развитие синдрома отмены [71]. Бупренорфин — парциальный агонист мю-опиоидных рецепторов и антагонист каппа-опиоидных рецепторов, является более безопасным и эффективным препаратом лечения СОО, чем метадон. Хотя бупренорфин эквивалентен метадону в способности уменьшать тяжесть синдрома отмены, вместе с тем использование этого препарата способствует более быстрой редукции абстинентной симптоматики и повышению вероятности завершения полного курса по сравнению с метадоновым протоколом. Кроме того, при терапии бупренорфином меньше риск угнетения дыхания, а также развития эйфории и дисфории. За рубежом бупренорфин доступен в двух формах: отдельно и в комбинации с антагонистом опиоидных рецепторов налуксоном. Обе формы бупренорфина эффективны для лечения расстройств, связанных с употреблением опиоидов.

В итоге многочисленных контролируемых испытаний, широкомасштабных лонгитюдных исследований и оценок программ получены согласующиеся данные о том, что в результате применения агонистов и агонистов-антагонистов опиоидных рецепторов обычно сокращается употребление запрещенных опиоидов, снижаются уровни преступности и смертности вследствие передозировки, а также уменьшается количество случаев поведения с высоким риском инфицирования ВИЧ [87].

Следует отметить, что применение агонистов опиоидных рецепторов для купирования СОО запрещено в Российской Федерации (за исключением трамадола).

Применение трамадола для терапии СОО. Трамадол наряду с клонидином официально рекомендован Минздравом РФ для терапии СОО [19]. Трамадол — это *опиоидный ненаркотический анальгетик* с силой действия равной примерно 1/10 силы морфина [60] и с более мягкими побочными эффектами в сравнении с метадоном. Он обладает частичным сродством к μ -опиатным рецепторам, а также является ингибитором обратного захвата серотонина и норадреналина. Доза трамадола в 600 мг/день показала такую же эффективность в снижении симптомов отмены, как доза метадона в 60 мг/день [93]. В ретроспективном когортном контролируемом исследовании соответствия не было обнаружено практически никаких клинических различий между использованием трамадола и бупренорфина [84]. В первые дни СОО при резко выраженном болевом синдроме трамадол назначается внутримышечно, затем — перорально. Суточная доза трамадола не должна превышать 600 мг. Трамадол может потенцировать действие транквилизаторов, снотворных, других супрессоров ЦНС, поэтому при назначении комплексной терапии необходимо обращать особое внимание на подбор адекватных доз препарата во избежание развития осложнений. Доза препарата постепенно уменьшается по мере снижения интенсивности болевого синдрома. Применение трамадола оправдано лишь на высоте абстинентного синдрома для купирования алгического синдрома. Длительное применение не рекомендовано в связи с возможным развитием зависимости.

Применение агонистов альфа-2-адренорецепторов в качестве препаратов базовой терапии СОО. Для купирования СОО в качестве препарата базовой терапии рекомендуется использовать клонидин — агонист центральных α_2 -адренорецепторов [44, 56]. Использование клонидина является патогенетически обусловленным, так как он снижает гиперактивированную адренергическую нейротрансмиссию при СОО [42].

Клонидин обладает выраженной эффективностью в отношении большинства абстинентных проявлений: купирует тошноту, рвоту, диарею, устраняет диссомнию, снижает чувство тревоги, агитацию, мышечные боли, не вызывает привыкания. Детоксикация клонидином проводится в условиях стационара [29].

При лечении СОО особое внимание уделяется подбору начальной дозы клонидина, так как индивидуальная реакция на лечение этим препаратом сильно варьируется. Гипотензивный эффект клонидина требует оценки кровяного дав-

ления до лечения и мониторинга в процессе терапии. Если до начала лечения артериальное давление (АД) ниже 90/60 и частота сердечных сокращений (ЧСС) меньше 50, то терапию клонидином следует отложить. В случаях, когда давление выше этих показателей, назначается стартовая доза 75 мкг, и если через 30–60 минут АД нормальное, то лечение клонидином можно начинать. Правильно подобранная доза должна блокировать синдром отмены и вызывать минимум побочных реакций. Рекомендуемая суточная доза клонидина при лечении СОО составляет 600 мкг, минимальная — 150 мкг. Максимальная доза препарата не должна превышать 1200 мкг per os в сутки. При снижении АД ниже 90/60 мм рт. ст. дозу клонидина уменьшают [57]. Схема базовой терапии СОО на основе клонидина представлена в таблице 3.

Лечение клонидином должно быть завершено постепенным снижением дозы. Резкая отмена клонидина может вызвать нервозность, агитацию, головную боль. Наиболее часто наблюдаемые побочные эффекты клонидина: гипотония, сухость во рту, головокружение, заторможенность, запоры, астения, сонливость, тошнота и рвота, кошмары, галлюцинации, делирий. Передозировка клонидином приводит к гипотонии, брадикардии, угнетению ЦНС и дыхания, гипотермии, миозу, ишемическому инсульту, сонливости, летаргии, аритмии. Клонидин нередко потенцирует опиатную депрессию дыхательного центра, поэтому употребление опиоидов на фоне приема клонидина может стать угрозой для жизни больного.

Кроме клонидина официально одобренным препаратом для лечения СОО в США и Великобритании является лофексидин, однако данное лекарственное средство в РФ не зарегистрировано. Доказательные исследования указывают на то, что клонидин и лофексидин обладают одинаковой способностью уменьшать признаки и симптомы отмены опиоидов. Лечение СОО лофексидином связано с меньшей частотой нежелательных явлений, чем при терапии клонидином [44, 61].

Во время проведения детоксикации с использованием агонистов α_2 -адренорецепторов большую роль играет применение различных вспомогательных лекарственных препаратов [55].

Применение прегабалина как препарата базовой терапии СОО. Пациентам с синдромом отмены опиоидов в качестве основного средства терапии рекомендуется назначение препарата прегабалин [9, 53]. При отсутствии медицинских противопоказаний прегабалин при СО опиоидов назначается в дозах от 150 мг до 600 мг/сутки. Схема базовой терапии СОО на основе прегабалина представлена в таблице 2.

Применение α_2 -адренорецепторов обладает выраженным центрально-депримирующим действием и рядом серьезных нежелательных явлений, препятствующих как обращению больных за наркологической помощью, так и успешному проведению терапии СОО. Поэтому важными и актуальными являются разработка и внедрение новых эффективных методов лечения СОО, не связанных с применением как α_2 -адренорецепторов, так и агонистов опиоидных рецепторов.

В патогенезе формирования зависимости от ПАВ важную роль играет нейромедиаторная система, использующая в качестве посредников возбуждающие аминокислоты, такие как глутамат, аспартат [1]. Изменение глутаматергической нейротрансмиссии — один из механизмов, опосредующих острые и хронические эффекты опиоидов [1, 6, 50, 62, 63, 86]. В связи с этим растет интерес к использованию при лечении аддиктивных расстройств препаратов, регулирующих активность NMDA-рецепторов.

Прегабалин является структурным аналогом ГАМК, однако непосредственно не связывается с ГАМК-рецепторами, а также не влияет на метаболизм ГАМК. Препарат связывается с дополнительной субъединицей ($\alpha 2$ - δ -протеин) потенциал-зависимых кальциевых каналов пресинаптических нейронов, что приводит к подавлению тока ионов кальция в нейроны. Это ведет к снижению высвобождения моноаминов и активности натриевых каналов, а также к уменьшению синтеза и транспорта возбуждающего медиатора глутамата из гиперовозбужденных глутаматергических нейронов. Благодаря данному механизму прегабалин обладает анальгетическим, анксиолитическим, противосудорожным и тимоаналептическим действием [89]. На данный момент этот препарат официально рекомендован к применению для лечения нейропатической боли, как один из компонентов политерапии эпилепсии у взрослых с парциальными судорожными приступами со вторичной генерализацией или без нее, а также для лечения генерализованного тревожного расстройства и фибромиалгии [17]. Анальгетический и анксиолитический потенциал прегабалина обуславливает возможность его применения для купирования болевого синдрома при синдроме отмены опиоидов.

Ранее несколько зарубежных исследователей опубликовали сообщения о клинических случаях успешного применения прегабалина для лечения СОО [53, 79]. Добавление габапентина, сходного с прегабалином по механизму действия, к протоколу купирования СОО метадоном или бупренорфином также повышало эффективность терапии [54, 70, 76, 77].

Выполненные в РФ рандомизированные контролируемые исследования использования прегабалина в терапии синдрома отмены опиатов показали, что схема лечения с применением прегабалина более эффективна и безопасна, хорошо переносится больными, что позволяет более успешно завершать программу детоксикации [9, 10].

Следует отметить, что результаты, полученные в вышеуказанных исследованиях, не только хорошо согласуются с литературными данными о потенциальной эффективности прегабалина при СОО [48, 53], но и подтверждаются многочисленными сообщениями о применении прегабалина для самолечения СОО [15, 92].

Основные лекарственные препараты, используемые при симптом-регулируемой терапии СОО. Необходимость применения симптом-регулируемой терапии обусловлена тем, что агонисты $\alpha 2$ -адренорецепторов, габапентиноиды, опиоидные анальгетики со смешанным механизмом действия (трамадол) не достаточно эффективны для купирования проявлений болей, тревоги, инсомнии,

неусидчивости и влечения к наркотику [10, 54, 76, 77, 95]. Поэтому использование болеутоляющих, противотревожных, противорвотных и противодиарейных средств способствует редукции абстинентных состояний, уменьшению степени аффективного напряжения и крейвинга. Пример схемы симптом-регулируемой терапии СОО представлен в таблице 4.

Пациентам с СОО при наличии тревоги и нарушений сна рекомендуется назначение препаратов группы бензодиазепинов. В терапии СОО применение диазепама и бромдигидрохлорфенилбензодиазепамина получило наибольшее распространение [11, 71].

Диазепам — производное бензодиазепамина. Оказывает анксиолитическое, седативное, противосудорожное, центральное миорелаксирующее действие. Механизм действия связан с усилением тормозного влияния гамма-амино-масляной кислоты в ЦНС. В лечении синдрома отмены опиатов препарат может использоваться при всех состояниях, сопровождающихся тревогой, агитацией, бессонницей, повышенной пароксизмальной готовностью. Диазепам эффективно устраняет эмоциональное напряжение, подавляет фобические переживания, оказывает вегетостабилизирующее и снотворное действие, снижает боль и влечение к наркотику. Препарат усиливает действие депрессантов ЦНС, в том числе нейролептиков, снотворных средств, наркотических анальгетиков. Прием диазепама может сопровождаться некоторым эйфоризирующим действием, что повышает риск формирования зависимости [36]. При заболеваниях легких и нарушении функций сердечно-сосудистой системы препарат необходимо применять с осторожностью. Патология печени и почек может обуславливать замедленную элиминацию диазепама, что создает предпосылки для кумуляции препарата. Разовая доза диазепама составляет 5–10 мг внутривенно или внутримышечно в сутки, в среднем в течение 2–3 суток, хотя его можно назначать на более длительные периоды времени (до 10 дней, в зависимости от степени тяжести синдрома отмены) [7].

Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин — лекарственное средство группы бензодиазепинов, обладающее транквилизирующим (анксиолитическим), антиконвульсивным, снотворным, мышцерасслабляющим и седативным действием. Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин может назначаться внутрь, внутривенно или внутримышечно. Разовая доза обычно составляет 0,5–1 мг; средняя суточная доза — 1,5–5 мг; максимальная суточная — 10 мг [11].

В случае длительно протекающих диссомнических расстройств при СОО, а также с целью замены бензодиазепинов необходимо использовать снотворные средства, обладающие следующими свойствами: препараты должны оказывать быстрый эффект; быть эффективными и безопасными; обеспечивать оптимальную длительность сна; не вызывать угнетения дыхания, нарушений памяти и других побочных эффектов; не вызывать привыкания, физической и психической зависимости. В наибольшей степени подобным критериям соответствует доксиламин (Донормил).

Доксиламин является блокатором H₁-гистаминовых рецепторов из группы этаноламинов. Препарат оказывает снотворное, седативное и m-холиноблокиру-

ющее действие. Сокращает время засыпания, повышает длительность и качество сна, не изменяя при этом фазы сна. Длительность действия — 6–8 ч. Препарат усиливает депримирующее влияние барбитуратов, бензодиазепинов, клонидина, опиоидных анальгетиков, нейролептиков, этанола и др. Доксиламин рекомендуется использовать как вспомогательное средство для лечения инсомнии при СОО [10]. Следует помнить, что все седативные антигистаминные препараты обладают сильным холинолитическим действием.

Гидроксизин (Атаракс) с периодом полувыведения 7–20 часов и доксиламин (Донормил) с периодом полувыведения 4–12 часов также иногда используются для подавления тошноты, однако для этих целей наиболее часто применяется Метоклопрамид.

Метоклопрамид — противорвотное лекарственное средство, является антагонистом дофаминовых (D2) рецепторов, а также серотониновых (5-HT₃) рецепторов (в высоких дозах). Противорвотная активность обусловлена блокадой центральных и периферических D2-дофаминовых рецепторов, следствием чего является торможение триггерной зоны рвотного центра и уменьшение восприятия сигналов с афферентных висцеральных нервов [78].

В качестве противорвотного средства эффективен при тошноте и рвоте различной этиологии, в том числе при СОО [36]. Пациентам с СОО назначается в дозе по 10 мг до достижения эффекта. Максимальная суточная доза составляет 60 мг.

Диарея обусловлена повышением перистальтической активности кишечника, при отмене опиоидов — это частый и обязательный симптом. Для лечения диареи при СОО с успехом используется лоперамид [59].

Лоперамид — производное пиперидина, взаимодействует с опиоидными рецепторами продольных и кольцевых мышц стенки кишечника и ингибирует высвобождение ацетилхолина и простагландинов. Замедляет перистальтику кишечника и увеличивает время прохождения кишечного содержимого. Повышает тонус анального сфинктера, способствует удержанию каловых масс и урежению позывов к дефекации. Ингибирует секрецию жидкости и электролитов в просвет кишечника и/или стимулирует всасывание солей и воды из кишечника. В высоких дозах может угнетать секрецию соляной кислоты в желудке. При СОО назначается внутрь 4 мг, затем по 2 мг до достижения эффекта. Действие развивается быстро и продолжается 4–6 ч. Максимальная суточная доза 16 мг [58, 64, 68].

Пациентам с СОО при ринорее рекомендуется сосудосуживающее средство нафазолин для интраназального применения. Нафазолин — альфа-адреномиметик, при нанесении на слизистые оболочки оказывает быстрое, выраженное и продолжительное сосудосуживающее действие. Назначение при СОО: по 1–3 капли раствора препарата в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки.

В наркологической практике для купирования альгической симптоматики широко используются нестероидные противовоспалительные средства (НПВС). Преимуществом НПВС перед наркотическими анальгетиками является то, что

они не угнетают дыхательный центр, не влияют на кашлевой центр, не вызывают эйфорию и лекарственную зависимость, они не обладают спазмогенным и снотворным действием. При лечении СОО наиболее часто применяются ибупрофен, диклофенак, индометацин, кеторолак.

Кеторолак по силе анальгезирующей активности превосходит большинство НПВС и сравним по силе обезболивания с опиоидными анальгетиками, в частности морфином, — в дозе 30 мг внутримышечно кеторолак эквивалентен 12 мг морфина [3].

Кеторолак обладает жаропонижающим и антиагрегационным действием. Механизм действия связан с угнетением активности ЦОГ — основного фермента метаболизма арахидоновой кислоты, являющейся предшественником простагландинов, которые играют главную роль в патогенезе воспаления, боли и лихорадки.

Максимальные дозы кеторолака при приеме внутрь или в/м введении — 90 мг/сут.

Показания и противопоказания к применению прегабалина в терапии СОО

Показания: диагностированный неосложненный синдром отмены опиоидов — F11.30 (основной принимаемый опиоид: героин или триметилфентанил; допустимо эпизодическое применение пациентом метадон-содержащих опийных «микстов») по МКБ-10 продолжительностью более года; возраст 18–60 лет.

Противопоказания: синдром отмены опиоидов с судорожными припадками (F11.31); синдром отмены, осложненный делирием (F11.42; F11.43; F11.44; F11.46; F11.48; F11.49); синдром отмены сочетания нескольких ПАВ (F19.3); другие психотические расстройства (F11.81); коморбидные психические расстройства, такие как: шизофрения, биполярное аффективное расстройство; наличие в анамнезе (за 6 месяцев до отборочного визита) суицидальных намерений или попытки суицида; эпилепсия; выраженное интеллектуально-мнестическое снижение; психозы и судорожные припадки в анамнезе; тяжелые неврологические заболевания; выраженная соматическая патология (патология печени, почек, сердечно-сосудистой системы, сахарный диабет и т. д.); туберкулез; СПИД-ассоциированные заболевания; получение антиретровирусной терапии; беременность.

Оценка эффективности применения прегабалина в терапии СОО

Общая схема исследования. Эффективность применения прегабалина в комплексной терапии синдрома отмены была исследована в ходе слепого рандомизированного плацебо-контролируемого исследования с активным контролем у 100 больных с синдромом отмены опиоидов (F11.30) [10]. Протокол исследования был одобрен в Этическом комитете, действующем при ФГБУ НМИЦ ПН им. В. М. Бехтерева. Работа выполнена на базе Мурманского областного нарколо-

гического диспансера и Отдела наркологии Санкт-Петербургского ФГБУ НМИЦ ПН им. В.М. Бехтерева.

Перед включением в исследование все пациенты подписывали информированное согласие. Процедуры скрининга проводились в клинике в день поступления с целью оценки соответствия пациента всем критериям отбора (см. показания и противопоказания к применению метода) для участия в исследовании. После завершения отборочного этапа пациенты, в соответствии со списком рандомизации, были случайным образом (с помощью генератора случайных чисел) распределены в две группы.

В каждой группе пациентов при лечении синдрома отмены опиоидов использовалась основная и симптом-регулируемая терапия.

Схема базовой терапии на основе прегабалина. *Первая группа пациентов.* Больные первой группы с СОО (51 чел.) в качестве основного средства лечения синдрома отмены опиоидов в течение 6–7 суток получали препарат прегабалин в дозе до 600 мг/сутки и доксиламин по 30 мг/сутки (табл. 2) в сочетании с симптоматической терапией (табл. 4).

Таблица 2

Протокол терапии в группе Прегабалина											
Мишень терапии	Препараты (фармакологические свойства)	Лек. форма		Время назначения	Дни исследования						
					1	2	3	4	5	6	7
СОО	Прегабалин (аналгетик, анксиолитик, антиконвульсант)	Капсулы 150 мг	Однократная доза	9:30	300	300	300	150	150	150	150
				16:00				150	150		
				20:00	300	300	300			150	
				22:30				150	150		
				Сут. доза, мг	600	600	600	450	450	300	150
Нарушения сна	Доксиламин (снотворное, блокатор H1-гистаминовых рецепторов, м-холиноблокатор)	Таблетки, 30 мг		23.00	30	30	30	30	30	30	30

Схема базовой терапии на основе клонидина. *Вторая группа пациентов.* Больные второй группы (49 чел.) в качестве основного средства лечения синдрома отмены опиоидов получали клонидин (до 600 мкг/сутки) и доксиламин 30 мг/сутки (табл. 3) в сочетании с симптоматической терапией (табл. 4).

Протокол терапии в группе Клонидина											
Мишень терапии	Препараты (фармакологические свойства)	Лек. форма	Время назначения	Дни исследования							
				1	2	3	4	5	6	7	
СОО	Клонидин (седативное, агонист α2-адренорецепторов)	Таблетки, 150 мкг	Однократная доза	9:30	150	150	150	150	150	75	75
				13:30	150	150	150	75	75	75	
				18:30	150	150	150	75	75	75	
				22:30	150	150	150	150	150	75	75
				Сут. доза, мкг	600	600	600	450	450	300	150
Нарушения сна	Доксиламин (снотворное. блокатор Н1-гистаминовых рецепторов, м-холиноблокатор)	Таблетки, 30 мг		23:00	30	30	30	30	30	30	30

Схема симптом-регулируемой терапии в обеих группах. В обеих группах пациентов при обострении основных симптомов СОО, в строгом соответствии с протоколом, а также по согласованию с врачом, назначались препараты симптом-регулируемой терапии — кеторолак, лоперамид, метоклопрамид, нафазолин и бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (табл. 4).

Таблица 4

**Протокол симптом-регулируемой терапии в обеих группах.
Препараты, купирующие основные симптомы СОО,
назначаются в соответствии с протоколом и по согласованию с врачом**

Показания	Препарат	Фармакологические свойства	Лек. форма	Суточная доза (мг)
Боль	Кеторолак	Противоболевое, НПВС, ингибитор ЦОГ-1 и ЦОГ-2	Раствор для в/м инъекций 1 мл (30 мг)	Внутримышечно по 30 мг, до достижения эффекта, но не более 90 мг/сут
Нарушения сна, психомоторное возбуждение	Бромдигидрохлорфенилбензодиазепин (Феназепам)	Снотворное, анксиолитическое, лиганд бензодиазепиновых рецепторов	Раствор для в/м введения, 1 мл (1 мг)	Однократно по 2 мг, при отсутствии эффекта повторно 2 мг. Общая максимальная доза — 4 мг. Максимальная суточная доза 10 мг

Показания	Препарат	Фармакологические свойства	Лек. форма	Суточная доза (мг)
Рвота	<i>Метоклопрамид</i>	Противорвотное, антагонист дофаминовых (D2) рецепторов	Раствор для в/м введения, ампула 2 мл (10 мг)	Внутримышечно по 10 мг, до достижения эффекта. Максимальная суточная доза 60 мг
Понос	<i>Лоперамид</i>	Антидиарейное, агонист опиатных рецепторов ЖКТ	Капсулы, 2 мг	Внутрь 4 мг, затем по 2 мг до достижения эффекта. Максимальная суточная доза 16 мг
Ринорея	<i>Нафазолин</i>	Сосудосуживающее, альфа-адреномиметик	Интраназальные капли 0,5% р-р (0,005 г в 10 мл)	По 1–3 капли раствора препарата в каждый носовой ход 3–4 раза в сутки

Критериями исключения из протокола лечения являлись серьезные побочные эффекты; выявленная индивидуальная непереносимость препарата прегабалин; выявление тяжелых неврологических или соматических заболеваний, либо декомпенсация уже имеющихся заболеваний; необходимость приема пациентом психотропных препаратов, не предусмотренных протоколом лечения.

Клинические шкалы и психометрические инструменты. Оценка тяжести синдрома отмены опиоидов (субъективная и объективная), влечения к опиоидам, боли, тревоги, депрессии, а также общего клинического впечатления, самочувствия и побочных эффектов производилась ежедневно по международным валидизированным квантифицированным оценочным шкалам врачами, которые, как и больные, участвовавшие в исследовании, не были осведомлены о принадлежности пациента к определенной группе терапии. Все участвовавшие в исследовании реитеры были специально обучены использованию психометрических инструментов перед началом исследования для унификации производимых оценок. В данном исследовании использовались следующие оценочные инструменты: клиническая стандартизированная регистрационная карта, на основе которой проводились структурированное клиническое интервью и медицинское наблюдение больных; субъективная и объективная шкалы оценки степени тяжести СОО (С-ШСОО и О-ШСОО); общая шкала оценки степени тяжести синдрома отмены опиоидов (ШСОО); методика ретроспективного анализа потребления опиоидов за последние 30 дней (TLFB); визуальные аналоговые шкалы оценки боли (ВАШБ), влечения к опиоидам (ВАШВ) и общего состояния здоровья (самочувствия) (ВАШС); госпитальная шкала тревоги и депрессии (ГШТД / HADS); шкала общего клинического впечатления (ШОКВ / CGI-S); лист регистрации поведенческих особенностей пациентов и особых событий; лист регистрации приема лекарственных средств; лист регистрации побочных эффектов.

Лабораторные методы. Лабораторные анализы (биохимический и клинический анализ крови, анализ мочи) проводились в начале и в конце исследования; анализ мочи на опиоиды (включая метадон) и другие наркотики — ежедневно; анализ выдыхаемого воздуха на наличие алкоголя — ежедневно.

Методы статистического анализа. В качестве основных критериев эффективности были выбраны показатели завершения терапии СОО (детоксикации) и количество дополнительных назначений лекарственных препаратов. Вторичными критериями эффективности являлись динамика показателей клинических и психометрических шкал, а также количество побочных эффектов. База данных исследования велась с использованием статистического пакета SPSS-21 и техники двойного ввода, позволяющей устранять ошибки ввода данных. Для сравнения групп по показателю завершения терапии СОО был проведен анализ выживаемости Каплана–Мейера (межгрупповые сравнения по методу хи-квадрат Мантеля–Кокса и Гехана–Вилкоксона) по событию выбывания из исследования (терапии СОО). Для сравнения групп по таким показателям, как причины завершения терапии СОО, были построены таблицы сопряженности и использовался точный критерий Фишера. Для оценки распределения альтернативных признаков также использовался точный критерий Фишера (ТКФ). Для анализа переменных, оцениваемых в динамике, применялся двухфакторный дисперсионный анализ с независимыми факторами времени и группы терапии и *post hoc* тестом Бонферрони для межгрупповых сравнений. Для межгруппового сравнения некоторых показателей использовалась обобщенная линейная модель с повторными измерениями, которая при наличии тенденции к статистически значимым различиям по результатам дисперсионного анализа дает возможность проверить полученный результат и убедиться в значимости этих различий.

Результаты оценки эффективности применения прегабалина в терапии СОО

Показатели экстраполируемости результатов исследования. На предмет возможного участия в исследовании было скринировано 184 больных с СОО. Отказались участвовать в исследовании 27 человек. 157 подписали информированное согласие. 57 из 157 пациентов не соответствовали критериям включения/невыключения. Рандомизированы 100 пациентов. В группу Прегабалин вошел 51 пациент, в группу Клонидин — 49 пациентов. Выбыли на стационарном этапе всего 40 пациентов (из группы Прегабалин — 13 человек, из группы Клонидин — 27 человек). Закончили лечение 60 пациентов (в группе Прегабалин — 38 человек, в группе Клонидин — 22 человека).

Характеристики групп больных. Всего обследовано 67 мужчин (67%) и 33 женщины (33%).

Группу Прегабалин составили 34 мужчины (66,67%), 17 женщин (33,33%). Средний возраст обследуемых — $33,51 \pm 5,13$ года. Среднее образование имели 15 человек (29,41%), среднее специальное — 34 человека (66,67%), высшее — 2 че-

ловека (3,92%). За последние 3 месяца работали 11 человек (21,57%), не работали и не учились 40 человек (78,43%). Женаты или замужем были 14 человек (27,45%), в гражданском браке (постоянном сожительстве) состояли 11 человек (21,57%), холосты/вдовство (не замужем) — 26 человек (50,98%). Время, прошедшее с момента последнего употребления опиатов, составило $14,69 \pm 10,91$ часа. Средний возраст формирования синдрома зависимости от опиоидов составил $20,94 \pm 4,54$ года, средняя длительность зависимости (годы) — $12,57 \pm 5,02$. Количество стационарной детоксикации — $3,73 \pm 4,41$ раза. Пациенты в среднем $4,08 \pm 4,90$ раза лечились от опиоидной зависимости. О наличии гепатита С сообщили 46 человек (90,2%), гепатита В — 8 человек (15,69%), ВИЧ — 17 человек (33,33%).

Группу Клонидин составили 33 мужчины (67,35%) и 16 женщин (32,65%). Средний возраст обследуемых — $33,41 \pm 5,73$ года. Среднее образование имели 20 человек (40,82%), среднее специальное — 28 человек (57,14%), высшее — 1 человек (2,04%). За последние 3 месяца работали 12 человек (24,49%), не работали и не учились — 37 человек (75,51%). Женаты или замужем были 8 человек (16,33%), состояли в гражданском браке (постоянном сожительстве) — 12 человек (24,49%), холосты/вдовство (не замужем) — 29 человек (59,18%). Время, прошедшее с момента последнего употребления опиатов, составило $13,96 \pm 9,76$ часа. Средний возраст формирования синдрома зависимости от опиоидов составил $20,39 \pm 7,68$ года, средняя длительность зависимости (годы) — $11,02 \pm 6,17$. Количество стационарных детоксикаций — $3,98 \pm 4,39$ раза. Пациенты в среднем $4,20 \pm 5,01$ раза лечились от опиоидной зависимости. О наличии гепатита С сообщил 41 человек (83,67%), гепатита В — 4 человека (8,16%), ВИЧ — 19 человек (38,78%). Достоверных различий между группами пациентов по возрасту, полу и клиническим показателям не выявлено.

Результаты завершения программы терапии СОО (основной показатель эффективности). В первой группе (Прегабалин) терапию СОО с положительным результатом завершили 38 больных из 51 (74,5%) против 22 из 49 больных (44,9%) во второй группе (Клонидин) ($p = 0,01$; точный критерий Фишера). Анализ выживаемости Каплана–Мейера также подтвердил значимо лучшее удержание больных в группе Прегабалин — см. рисунок 1.

Количество и динамика дополнительных назначений лекарственных препаратов программы терапии СОО. Важным результатом, свидетельствующим о высокой эффективности прегабалина при терапии СОО, является значимо большее количество дополнительных назначений анальгетика кеторолака в группе Клонидин. Среднесуточная доза кеторолака в группе Прегабалин в течение всего периода лечения составила $34,36$ ($SD = 35,30$) мг, против $44,94$ ($SD = 37,76$) мг в группе Клонидин ($p = 0,001$, однофакторный дисперсионный анализ).

Количество дополнительных назначений в исследовании с симптом-регулируемым дизайном является более важным показателем, чем динамика клинических показателей, так как фармакологическая коррекция основных проявлений СОО не дает развиваться абстинентной симптоматике выше установленного предела.

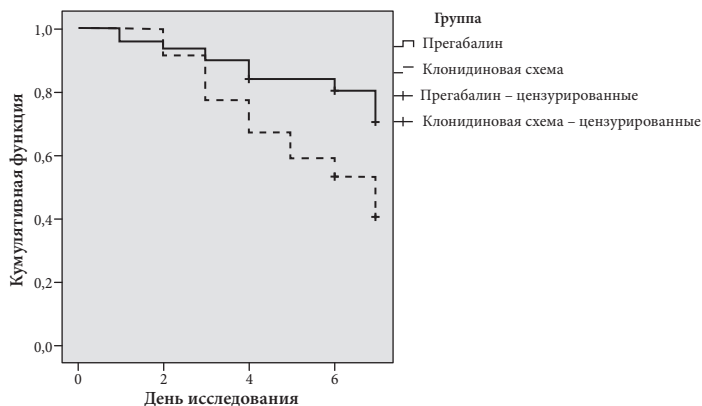


Рис. 1. Завершение больными программы терапии СОО. Анализ выживаемости Каплана–Мейера. Различия между группами статистически значимы: $p = 0,003$; Log Rank (Mantel-Cox) criterion

Динамика дополнительных назначений кеторолака. Была проведена межгрупповая сравнительная оценка дополнительного назначения кеторолака в зависимости от дня лечения в обеих группах больных (см. рис. 2). Среднесуточная доза кеторолака статистически значимо снижалась в течение всего периода лечения СОО в обеих группах. Пациентам, получающим лечение в группе Клонидин, потребовалось больше дополнительных назначений кеторолака для коррекции проявлений СОО, чем в группе Прегабалин.

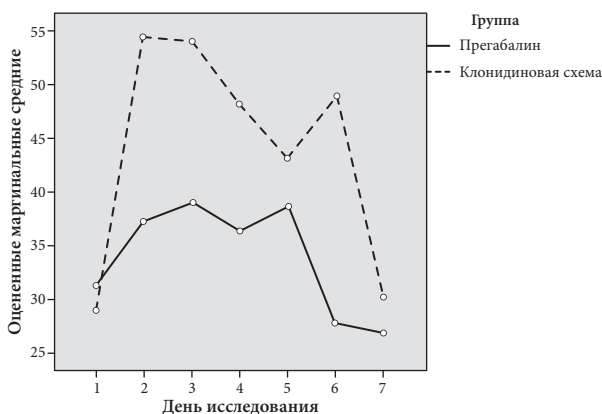


Рис. 2. Кеторолак — среднее количество мг/день по всему периоду лечения. Общая линейная модель (ОЛМ — эффект группы: $p = 0,002$; эффект времени: $p = 0,007$)

Результаты анализа динамики клинических и психометрических показателей. В ходе лечения в группе Прегабалин регистрировались более низкие показатели объективной (оцениваемой врачом) (О-ШСОО) и субъективной (производимой самим больным) оценки (С-ШСОО) выраженности синдрома отмены

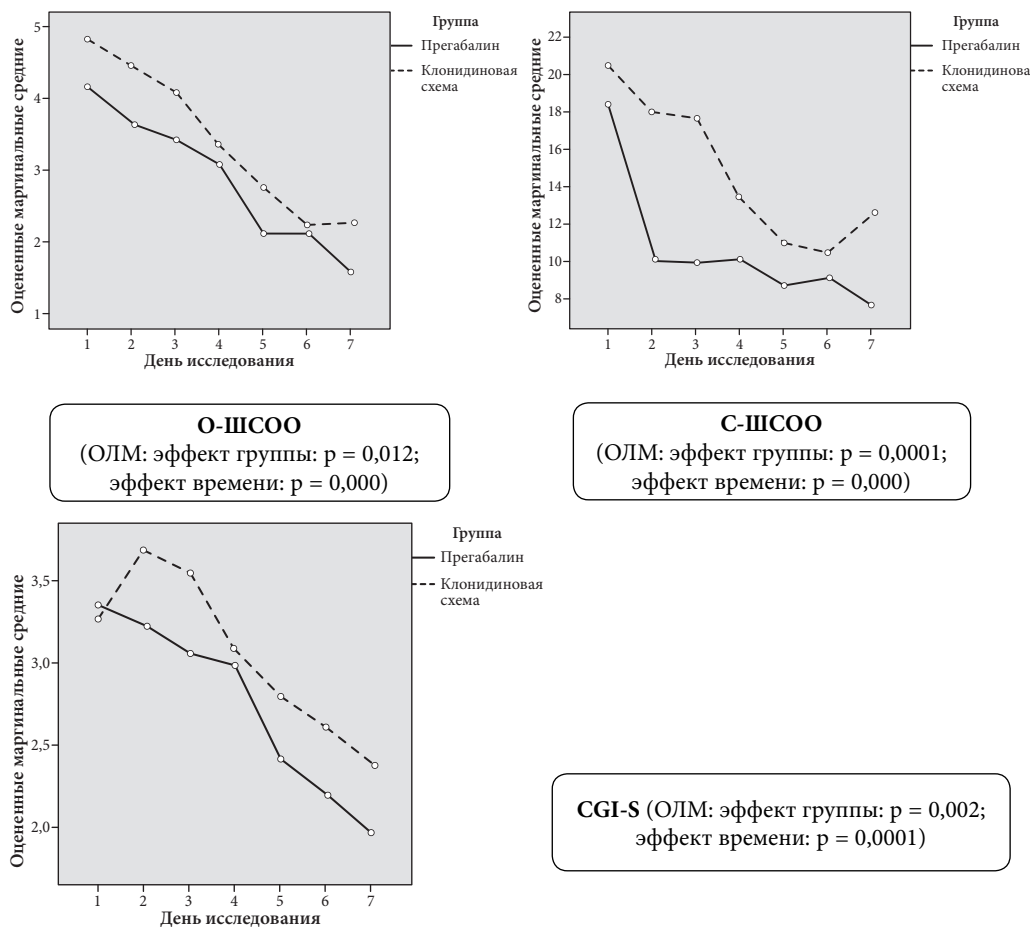
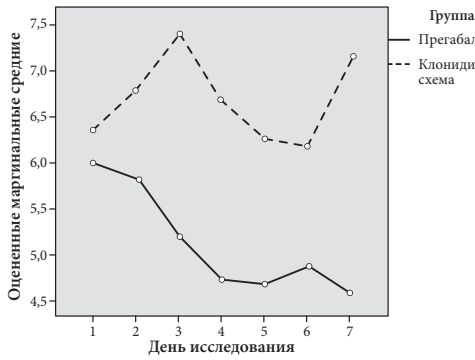


Рис. 3. Динамика показателей шкал объективной (О-ШСОО) и субъективной (С-ШСОО) выраженности синдрома отмены опиоидов, а также общей тяжести состояния по Шкале общего клинического впечатления (CGI-S) при лечении СОО (Общая линейная модель, ОЛМ)

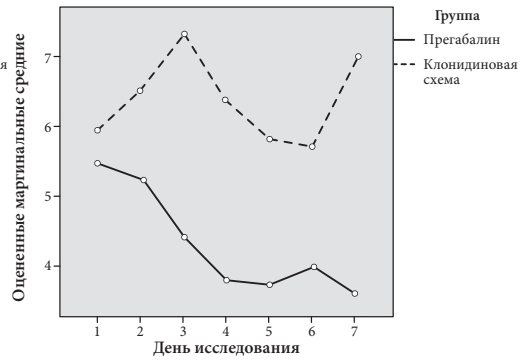
опиоидов, а также общей тяжести состояния с помощью Шкалы общего клинического впечатления (CGI-S) (рис. 3).

Терапия прегабалином являлась более эффективной, чем лечение клонидином, в отношении снижения болевых проявлений, регистрируемых по данным Визуально-аналоговой шкалы (ВАШБ), тревожных и депрессивных симптомов, оцениваемых с помощью Госпитальной шкалы (ГШТД). Субъективная оценка самочувствия также была выше в группе Прегабалин (ВАШС) (рис. 4).

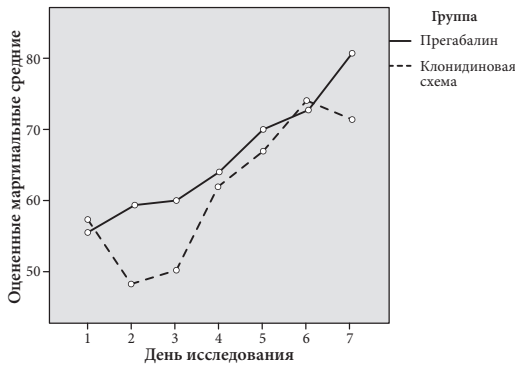
Детоксикация в течение всего периода в обеих группах опиоидзависимых сопровождалась уменьшением проявлений синдрома отмены по данным Общей шкалы оценки степени тяжести СОО (ШСОО), а также интенсивности влечения к опиоидам, оцениваемой при помощи Визуальной-аналоговой шкалы. Статистически значимых межгрупповых различий по тяжести СОО и выраженности вле-



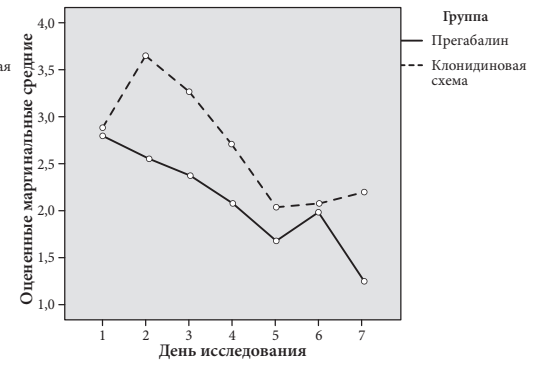
Госпитальная шкала депрессии HADS
(ОЛМ: эффект группы: $p = 0,0001$)



Госпитальная шкала тревоги HADS
(ОЛМ: эффект группы: $p = 0,002$; эффект времени: $p = 0,025$)



ВАШС (ОЛМ: эффект группы: $p = 0,018$; эффект времени: $p = 0,0001$)



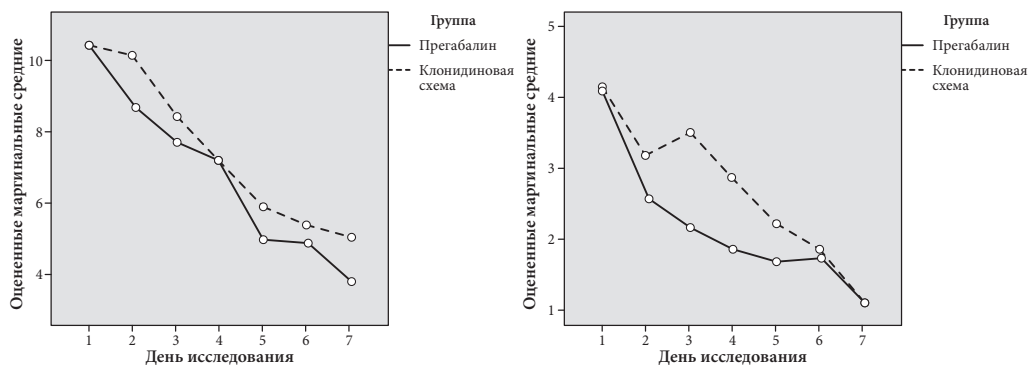
ВАШБ (ОЛМ: эффект группы: $p = 0,01$; эффект времени: $p = 0,003$)

Рис. 4. Показатели депрессии и тревоги по Госпитальной шкале HADS, а также общего самочувствия (ВАШС) и боли (ВАШБ) по данным Визуально-аналоговых шкал (Общая линейная модель, ОЛМ)

чения к опиоидам не выявлено (рис. 5). Следует, однако, отметить близкий к уровню статистической значимости показатель межгрупповых различий по ВАШВ.

Результаты анализа побочных эффектов. За период лечения каких-либо клинически значимых различий в изменении в основных параметрах состояния организма, массе тела, АД, температуре тела, ЧСС и данных физического осмотра между группами не выявлено. Серьезных нежелательных явлений в исследовании не зафиксировано.

Достоверные различия в общей (суммарной) частоте побочных эффектов (нежелательных явлений) между двумя группами больных отсутствовали — 72,7% в группе Прегабалин vs. 85,7% в группе Клонидин (точный критерий Фишера: $p = 0,094$), однако следует отметить значительно меньшую частоту прояв-



ШСОО (ОЛМ: эффект группы: $p = 0,087$, эффект времени: $p = 0,0001$)

ВАШВ (ОЛМ: эффект группы: $p = 0,07$, эффект времени: $p = 0,0001$)

Рис. 5. Динамика показателей Общей шкалы оценки степени тяжести синдрома отмены опиатов (ШСОО), влечения к опиоидам по данным Визуально-аналоговой шкалы (ВАШВ) при лечении СОО

лений астении и центрально-депримирующего действия терапии в группе Прегабалин — 17,6% ($n = 9$) по сравнению с группой Клонидин — 46,9% ($n = 23$) (точный критерий Фишера: $p = 0,02$), что свидетельствует о субъективно лучшей переносимости лечения СОО больными, получавшими прегабалин (это, очевидно, могло обусловить больший процент больных, завершивших детоксикацию, в данной группе).

Обсуждение. В проведенном исследовании была проверена гипотеза о том, что прегабалин является безопасным и эффективным средством базовой терапии СОО.

Результаты исследования показали, что в группе Прегабалин значимо большее число больных завершили лечение СОО, что не только подтверждает эффективность прегабалина в отношении СОО и его преимущество относительно клонидинового протокола детоксикации, но и является результатом, важным для практической клинической наркологии. Проблема удержания в терапии больных с синдромом зависимости от опиоидов остается весьма актуальной. По данным разных авторов, в программах детоксикации при СОО досрочные выписки составляют до 50% от всех поступающих пациентов [39, 66], из-за чего не реализуются все потенциальные возможности терапии. Детоксикация эффективна, если пациент получает лечение в течение достаточного количества времени и в необходимом объеме [69].

Вторым по значимости результатом, свидетельствующим о высокой эффективности прегабалина при терапии СОО, является существенно большее количество дополнительных назначений анальгетика кеторолака в группе Клонидин. Более высокая среднесуточная доза кеторолака в группе Клонидин была обусловлена необходимостью купирования болевых проявлений — основного компонента СОО.

По всей видимости, нейропатическая боль и алгические проявления, вызванные отменой опиоидов, имеют общие патофизиологические механизмы. Длительное введение опиоидов приводит к активации нейровоспалительного каскада, инициирует продукцию микро- и астроглией цито- и хемокинов и других веществ, способных повреждать целостность нейронов, усиливает выброс глутамата и сенсибилизацию рецепторов NMDA, а также модуляцию нисходящих проноцицептивных путей от продолговатого мозга [75]. Кроме того, предполагается, что в «голубом пятне» в период синдрома отмены опиоидов происходит активация NMDA нейромедиаторных систем за счет усиления экзоцитоза глутамата [28]. Прегабалин уменьшает синтез и транспорт возбуждающего медиатора глутамата из гипервозбужденных глутаматергических нейронов, снижает центральную сенсибилизацию и усиливает супраспинальные нисходящие тормозные антиноцицептивные влияния, что проявляется в снижении болевых ощущений, в том числе и при СОО.

Терапия СОО в обеих группах (Прегабалина и Клонидина) приводила к постепенной редукции симптомов синдрома отмены опиоидов, однако прегабалин превосходил клонидиновую схему по способности уменьшать тяжесть синдрома отмены по шкалам объективной и субъективной оценки выраженности СОО, а также по Шкале общего клинического впечатления. Детоксикация в обеих группах сопровождалась сходным уменьшением интенсивности влечения к опиоидам и общей тяжести СОО, при этом лечение в группе Прегабалин в большей степени улучшало субъективное самочувствие больных. Хотя выраженность антикрейвингового действия при терапии СОО между группами немного не достигла статистически значимого уровня, у пациентов, получавших прегабалин, тенденция к снижению аддиктивного влечения была более выраженной, чем в группе Клонидин.

Лечение прегабалином также оказалось более эффективным, чем терапия в группе Клонидин, в отношении купирования тревожных и депрессивных симптомов. Аффективные нарушения, такие как тревога и депрессия, являются одними из ведущих проявлений СОО, а аффективная патология характеризуется отсутствием четкой дискретности между компонентами эмоционального состояния [23]. Аффективные нарушения нередко становятся причиной прекращения лечения и возобновления наркотизации. Прегабалин является эффективным анксиолитическим препаратом. В ряде исследований прегабалин продемонстрировал высокую эффективность в дозе от 300 до 600 мг/сутки при лечении различных психических и соматических форм тревожных расстройств уже на первой неделе применения, а в отдельных исследованиях высказывается предположение, что анксиолитическая активность прегабалина сохраняется при субсиндромальной депрессии, ассоциированной с тревожным расстройством [26, 74].

По сравнению с клонидиновым протоколом, купирование СОО с применением прегабалина продемонстрировало лучшую переносимость, детерминированную меньшим центрально-депримирующим действием и астенией, что, возможно, во многом обусловило больший процент больных, завершивших лечение СОО, в группе Прегабалин.

Следует отметить, что результаты, полученные в настоящем исследовании, хорошо согласуются с литературными данными о потенциальной эффективности прегабалина при СОО [48, 53, 79]. Эти результаты также подтверждаются многочисленными сообщениями о применении прегабалина для самолечения СОО [15, 92]. Употребление прегабалина без назначения врача отмечается преимущественно у опиоидзависимых, в том числе и ВИЧ-инфицированных, причем изначально — именно для купирования СОО и постабстинентных расстройств; при этом практически всегда используется пероральный путь приема, а дозы являются терапевтическими или превышают их в среднем в 2–4 раза [8, 15]. Указывается, что в этих случаях прегабалин снижает влечение к ПАВ (в 58,8% случаев), уменьшает тревогу (23,4%) и болевые проявления (41,2%), улучшает сон (20,6%) [8].

В контексте данных о потенциальной эффективности прегабалина при СОО следует рассматривать появляющуюся в литературе информацию о злоупотреблении прегабалином, особенно у пациентов с опиоидной зависимостью [15, 80]. Известно, что одним из побочных эффектов прегабалина является дозозависимая эйфория, которая увеличивает риск развития злоупотребления [8, 73, 81]. Есть сообщения о том, что регулярный прием прегабалина в дозе более 1000 мг (в среднем 1800 мг) в сутки приводит к формированию зависимости [8, 81]. Применение прегабалина off-label в высоких дозах усугубляет имеющуюся зависимость от опиоидов и усиливает тяжесть синдрома отмены [72], а сочетанное употребление опиоидов и габапентиноидов увеличивает риск передозировки [24].

Сообщения о злоупотреблении прегабалином в специальной медицинской литературе и средствах массовой информации привели к включению препарата в Российской Федерации в конце 2015 года в группу предметно-количественного учета, а в соответствии с постановлением правительства РФ (№ 667) от 27 мая 2019 прегабалин внесен в список сильнодействующих и ядовитых веществ, незаконный оборот которых запрещен и карается по статье ст. 234 Уголовного кодекса России. Запрет вступил в силу с 1 декабря 2019 года.

Вместе с тем результаты исследований, свидетельствующие о высокой эффективности прегабалина в отношении симптоматики СОО, требуют критического анализа данных о злоупотреблении прегабалином, т. к. в подавляющем большинстве случаев его употребления больными с синдромом зависимости от опиоидов речь может идти в большей мере о самолечении СОО, нежели о злоупотреблении или зависимости.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Схема лечения, использующая в качестве основного препарата вместо клонидина прегабалин, является более эффективной и безопасной, хорошо переносится больными, а также позволяет завершить программу детоксикации (купирования СОО) большему проценту больных, чем при использовании традиционной схемы лечения на основе клонидина. Следует отметить, что, учитывая риск развития лекарственной зависимости при длительном применении

прегабалина, особенно у лиц с зависимостью от ПАВ, необходимо с осторожностью подходить к использованию данного препарата в наркологической практике и ограничивать его только купированием синдрома отмены опиоидов в стационарных условиях.

Литература

1. Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Нейропсихофармакология антагонистов NMDA-рецепторов. СПб.: Невский Диалект, 2000. 297 с.
2. Бохан Н. А., Пронин С. В., Пронина Н. А. Клонидин-налоксоновая терапия опиоидной зависимости. Томск: Изд-во ТГУ, 2005. 146 с.
3. Буров Н. Е. Применение нестероидных противовоспалительных препаратов в анестезиологии и реаниматологии // РМЖ. 2007; 15 (29): 2206–2210.
4. Ветрова М. В., Блохина Е. А., Ярославцева Т. С., Палаткин В. Я. Синдром отмены опиоидов: нейробиологические, клинические и фармакологические аспекты (литературный обзор) // Вопросы наркологии. 2021; 9 (204): 57–71. doi: 10.47877/0234-0623_2021_09_57.
5. Всемирный доклад о наркотиках за 2019 год. URL: <https://wdr.unodc.org/wdr2019/>.
6. Драволлина О. А., Беспалов А. Ю., Звартау Э. Э. Подкрепляющие свойства опиатов: нейробиология и нейрофармакология // Героиновая наркомания: актуальные проблемы. Сб. науч. трудов / под ред. Э. Э. Звартау. СПб.: Изд-во СПбГМУ, 2002: 5–33.
7. Илюк Р. Д., Крупицкий Е. М., Булеков И. С. Фармакотерапия синдрома отмены опиатов у ВИЧ-инфицированных беременных (в предродовой и родовой периоды): методические рекомендации. СПб., 2009. 40 с.
8. Киссин М. Я., Халезова Н. Б., Гибитова Е. А., Тарноруцкая А. В., Иванов А. Н. Употребление прегабалина ВИЧ-инфицированными больными с синдромом зависимости от опиоидов // Обозрение психиатрии и медицинской психологии имени В. М. Бехтерева. 2018; 2: 70–79. doi: 10.31363/2313-7053-2018-2-70-79.
9. Крупицкий Е. М., Илюк Р. Д., Михайлов А. Д., Казанков К. А., Рыбакова К. В., Скурат Е. П., Гришина О. Г., Заплаткин И. А., Ветрова М. В., Незнамов Н. Г. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности прегабалина в терапии синдрома отмены опиатов // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2016; 7: 29–36.
10. Крупицкий Е. М., Илюк Р. Д., Михайлов А. Д., Казанков К. А., Рыбакова К. В., Гришина О. Г., Заплаткин И. А. Рандомизированное контролируемое исследование эффективности прегабалина в терапии синдрома отмены опиатов: результаты промежуточного анализа // Наука и практика российской психотерапии и психиатрии: достижения и перспективы развития. СПб.: ООО «Альта Астра», 2016: 48–49.
11. Наркология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Н. Н. Иванца, М. А. Винниковой. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2020. 704 с. doi: 10.33029/9704-5423-7-NRK-2020-1-70.
12. Психические расстройства и расстройства поведения (F00–F99) Класс V МКБ-10, адаптированный для использования в Российской Федерации. URL: https://psychiatr.ru/download/1998?view=1&name=МКБ-10_с_гиперссылками.pdf.
13. Пятницкая И. Н. Наркомании. М.: Медицина, 1994. 541 с.
14. Рохлина М. Л., Козлов А. А. Наркомании. Медицинские и социальные последствия. Лечение. М.: Изд-во «Анахарсис», 2001. 208 с. EDN: SBFJLF.
15. Рохлина М. Л., Ненастьева А. Ю., Усманова Н. Н., Захаров Е. Д., Демурова В. Н. Злоупотребление прегабалином (Лирикой) // Вопросы наркологии. 2015; 3: 9–15.
16. Сиволоп Ю. П., Савченков В. А. Детоксикация при опийной наркомании: методики, препараты, осложнения. М.: Анахарсис, 2001. 51 с.

17. Тералиджен (Teraligen) — инструкция по применению. URL: https://www.rlsnet.ru/tn_index_id_35557.html.
18. Уткин С. И., Атамурзов И. Б., Винникова М. А., Захаров М. В., Деревлёв Н. Н., Литвинская И. И., Вишневский С. А., Потапов А. В., Потапов С. В. Ксенон в терапии опийного абстинентного синдрома // Вопросы наркологии. 2014; 4: 13–28.
19. Федеральные клинические рекомендации по диагностике и лечению абстинентного синдрома / Т. В. Агибалова [и др.]. М., 2014. 76 с. URL: <http://psychiatr.ru/news/283>.
20. *Alfandre D. J.* I'm Going Home: Discharges Against Medical Advice // *Mayo Clinic Proceedings*. 2009; 84 (3): 255–260.
21. *Amato L., Davoli M., Ferri M., Gowing L., Perucci C. A.* Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews // *Drug Alcohol. Depend.* 2004; 73 (3): 219–226. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2003.11.002.
22. *Amlaev K., Kojchueva S., Mahov Z., Kojchuev A.* Metody povysheniya priverzhennosti lecheniyu [Methods of compliance increase] // *Vestnik Stavropol'skogo universiteta*. 2012; 3: 238–244.
23. *Araujo L., Goldberg P., Eyma J., Madhusoodanan S., Buff D. D., Shamim K., Brenner R.* The effect of anxiety and depression on completion / withdrawal status in patients admitted to substance abuse detoxification program // *J. Subst. Abuse Treat.* 1996; 13 (1): 61–66. doi: 10.1016/0740-5472(95)02043-8.
24. *Baird C. R. W., Fox P., Colvin L. A.* Gabapentinoid abuse in order to potentiate the effect of methadone: a survey among substance misusers // *Eur. Addict. Res.* 2014; 20 (3): 115–118. doi: 10.1159/000355268.
25. *Baldwin D. S., Ajel K.* The role of pregabalin in the treatment of generalized anxiety disorder // *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2007; 3 (2): 185–191. doi: 10.2147/ndt.2007.3.2.185.
26. *Baldwin D. S., Ajel K., Masdrakis V. G., Nowak M., Rafiq R.* Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder: an update // *Neuropsychiatric disease and treatment*. 2013; 9: 883–892. doi: 10.2147/NDT.S36453.
27. *Ball J. C., Ross A.* The Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. New York: Springer, 1991.
28. *Bhave S. V., Hoffman P. L.* Ethanol promotes apoptosis in cerebellar granule cells by inhibiting the trophic effect of NMDA // *J. Neurochem.* 1997; 68 (2): 578–586. doi: 10.1046/j.1471-4159.1997.68020578.x.
29. *Bickel W. K., Amass L., Crean J. P., Badger G. J.* Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid-dependent patients // *Psychopharmacology*. 1999; 146: 111–118.
30. *Breivik H., Borchgrevink P. C., Allen S. M., Rosseland L. A., Romundstad L., Breivik Hals E. K., Kvarstein G., Stubhaug A.* Assessment of pain // *British Journal of Anaesthesia*. 2008; 101 (1): 17–24. doi: 10.1093/bja/aen103.
31. *Brook M.* Discharge against medical advice from inpatient psychiatric treatment: a literature review // *Psychiatr Serv.* 2006; 57 (8): 1192–1198.
32. *Brower K. J.* Alcohol's effects on sleep in alcoholics // *Alcohol Research & Health*. 2001; 25 (2): 110–125.
33. *Bukstein O. G., Head J.* Guanfacine ER for the treatment of adolescent attention-deficit/hyperactivity disorder // *Expert Opin. Pharmacother.* 2012; 13 (15): 2207–2213. doi: 10.1517/14656566.2012.721778.
34. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Rapid and ultra-rapid detoxification in adults with opioid addiction: A review of clinical and cost-effectiveness, safety, and guidelines. CADTH Rapid Response Reports. Ottawa, ON: CADTH, 2016.
35. *Chutuape M. A., Jasinski D. R., Fingerhood M. I., Stitzer M. L.* One-, three-, and six-month outcomes after brief inpatient opioid detoxification // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2001; 27 (1): 19–44.

36. Clinical Guidelines for Withdrawal Management and Treatment of Drug Dependence in Closed Settings. Geneva: World Health Organization, 2009. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK310652>.
37. Diaper A. M., Law F. D., Melichar J. K. Pharmacological strategies for detoxification // Br. J. Clin. Pharmacol. 2014; 77 (2): 302–314. doi: 10.1111/bcp.12245.
38. Fleming M. F., Barry K. L. (eds.) Addictive Disorders. St. Louis: Mosby Yearbook Primary Care Series, 1992.
39. Franken I. H.A., Hendriks V. M. Predicting Outcome of Inpatient Detoxification of Substance Abusers // Psychiatric Services. 1999; 50 (6): 813–817. doi: 10.1176/ps.50.6.813.
40. Gerstein D. R., Harwood J. H. (eds.) Treating Drug Problems. Volume 1. A Study of the Evolution, Effectiveness, and Financing of Public and Private Drug Treatment Systems. Washington, D.C.: National Academy Press, 1990.
41. Gish E. C., Miller J. L., Honey B. L., Johnson P. N. Lofexidine, an α 2-receptor agonist for opioid detoxification // Ann Pharmacother. 2010; 44 (2): 343–351. doi: 10.1345/aph.1m347.
42. Gold M. S., Redmond D. E., Kleber H. D. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms // Lancet. 1978; 2 (8090): 599–602. doi: 10.1016/s0140-6736(78)92823-4.i.
43. Gossop M., Marsden J., Stewart D., Rolfe A. Treatment retention and 1-year outcomes for residential programmes in England // Drug and Alcohol Dependence. 1999; 57: 89–98.
44. Gowing L., Farrell M., Ali R., White J. M. Alpha2-adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal // Cochrane Database Syst. Rev. 2016; (5): CD002024. doi: 10.1002/14651858.CD002024.pub5.
45. Gowing L. R., Ali R. L., White J. M. The management of opioid withdrawal // Drug and Alcohol Review. 2000; 19: 309–318.
46. Guy W. ECDEU assessment manual for psychopharmacology. Rockville, Md.: U.S. Dept. of Health, Education, and Welfare, Public Health Service, Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration, National Institute of Mental Health, Psychopharmacology Research Branch, Division of Extramural Research Programs, 1976: 217–222. URL: <https://ia800306.us.archive.org/35/items/ecdeuassessmentm1933guyw/ecdeuassessmentm1933guyw.pdf>.
47. Handelsman L., Cochrane K. J., Aronson M. J., Ness R., Rubinstein K. J., Kanof P. D. Two New Rating Scales for Opiate Withdrawal // Am. J. Drug Alcohol Abuse. 1987; 13 (3): 293–308. doi: 10.3109/00952998709001515.
48. Hasanein P., Shakeri S. Pregabalin role in inhibition of morphine analgesic tolerance and physical dependency in rats // Eur. J. Pharmacol. 2014; 742: 113–117. doi: 10.1016/j.ejphar.2014.08.030.
49. Hoffman W. E., Berkowitz R., McDonald T., Hass F. Ultra-rapid opioid detoxification increases spontaneous ventilation // J. Clin. Anesth. 1998; 10: 372–376.
50. Holmes A., Spanagel R., Krystal J. H. Glutamatergic targets for new alcohol medications // Psychopharmacology. 2013; 229: 539–554.
51. Hubbard R., Marsden M., Rachal J., Harwood H., Cavanaugh E., Ginzburg H. Drug Abuse Treatment: A National Study of Effectiveness. Chapel Hill: University of North Carolina Press, 1989.
52. Hubbard R. L., Craddock S. G., Anderson J. Overview of 5-year follow-up outcomes in the Drug Abuse Treatment Outcome Studies (DATOS) // Journal of Substance Abuse Treatment. 2003; 25 (3): 125–134.
53. Kämmerer N., Lemenager T., Grosshans M., Kiefer F., Hermann D. Pregabalin for the reduction of opiate withdrawal symptoms [Article in German] // Psychiatr. Prax. 2012; 39 (7): 351–352. doi: 10.1055/s-0032-1305042.
54. Kheirabadi G. R., Salehi M., Bahrami M., Maracy M. R. Gabapentin, pregabalin, and placebo in reducing opioid withdrawal symptoms in opioid-dependent individuals: a randomized-controlled trial // Addictive Disorders & Their Treatment. 2018; 17 (2): 55–64. doi: 10.1097/adt.000000000000127.

55. Kleber H.D. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options // *Dialogues Clin. Neurosci.* 2007; 9: 455–470.
56. Kleber H.D., Riordan C.E., Rounsaville B., Kosten T., Charney D., Gaspari J. et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance // *Arch. Gen. Psychiatry.* 1985; 42: 391–394.
57. Kleber H.D., Weiss R.D., Anton R.F. Jr, George T.P., Greenfield S.F., Kosten T.R. et al. Treatment of patients with substance use disorders, second edition // *Am. J. Psychiatry.* 2007; 164: 5–123.
58. Kosten T.R., Baxter L.E. Review article: Effective management of opioid withdrawal symptoms: A gateway to opioid dependence treatment // *Am. J. Addict.* 2019; 28 (2): 55–62. doi: 10.1111/ajad.12862.
59. Lee V.R., Vera A., Alexander A., Ruck B., Nelson L.S., Wax P., Campleman S., Brent J., Calello D.P. Loperamide misuse to avoid opioid withdrawal and to achieve a euphoric effect: high doses and high risk // *Clinical Toxicology.* 2018; 57 (3): 175–180. doi: 10.1080/15563650.2018.1510128.
60. Leo R.J., Narendran R., DeGuiseppe B. Methadone detoxification of tramadol dependence // *J. Subst. Abuse Treat.* 2000; 19: 297–299.
61. Lobmaier P., Gossop M., Waal H., Bramness J. The pharmacological treatment of opioid addiction — a clinical perspective // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66 (6): 537–545. doi: 10.1007/s00228-010-0793-6.
62. Martin D., Cohen S., Morrisett S. Ethanol effects upon rat hippocampal epileptiform activity abstract // *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 1991; 15 (2): 324.
63. Martin G., Ahmed S.H., Blank T., Spiess J., Koob G.F., Siggins G.R. Chronic morphine treatment alters NMDA receptor-mediated synaptic transmission in the nucleus accumbens // *J. Neurosci.* 1999; 19 (20): 9081–9089.
64. Maslovsky L.V. Loperamide hydrochloride: the mechanism of action and potential use in gastroenterology (literature review) // *Consilium Medicum. Gastroenterology. (Suppl.)*. 2015; 1: 43–48.
65. Mattick R.P., Hall W. Are detoxification programmes effective? // *Lancet.* 1996; 347: 97–100.
66. McCusker J., Bigelow C., Luippold R., Zorn M., Lewis B.F. Outcomes of a 21-day drug detoxification program: retention, transfer to further treatment, and HIV risk reduction // *The American Journal of Drug and Alcohol Abuse.* 1995; 21 (1): 1–16. doi: 10.3109/00952999509095225.
67. McLellan A.T. The Effects of Psychosocial Services in Substance Abuse Treatment // *Journal of the American Medical Association.* 1993; 265: 1953–1959.
68. Medications for Opioid Use Disorder: For Healthcare and Addiction Professionals, Policymakers, Patients, and Families: Updated 2021 [Internet]. Rockville (MD): Substance Abuse and Mental Health Services Administration (US); 2018. (Treatment Improvement Protocol (TIP) Series, No. 63.) Executive Summary. URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK574916/>.
69. Meier P.S., Donmall M.C., McElduff P., Barrowclough C., Heller R.F. The role of the early therapeutic alliance in predicting drug treatment dropout // *Drug and Alcohol Dependence.* 2006; 83 (1): 57–64. doi: 10.1016/j.drugalcdep.2005.10.010.
70. Moghadam M.S., Alavinia M. The effects of gabapentin on methadone based addiction treatment: a randomized controlled trial // *Pak. J. Pharm. Sci.* 2013; 26 (5): 985–989.
71. National Institute for Health and Clinical Excellence. 2007b. Drug misuse, Opioid detoxification. NICE Clinical Guideline 52, London или Drug Misuse. Opioid detoxification. National Clinical Practice Guideline № 52. National Collaborating Centre for Mental Health commissioned by the National Institute for Health & Clinical Excellence published. URL: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK50622/pdf/Bookshelf_NBK50622.pdf.

72. Özlem Ç. E., Şahiner V., Erzin G., Ocak D., Şahiner Ş. Y., Göka E. Pregabalin abuse among patients with opioid use disorders may increase the severity of withdrawal symptoms: a single-center, case-control study // *Psychiatry and Clinical Psychopharmacology*. 2019; 29 (4): 479–483. doi: 10.1080/24750573.2019.1673946.
73. Pfizer Inc. Prescribing information: Lyrica, 2020. URL: https://www.pfizer.com/products/product-detail/lyrica_and_lyrica_cr.
74. Rickels K., Pollack M. H., Feltner D. E., Lydiard R. B., Zimbroy D. L., Bielski R. J., Tobias K., Brock J. D., Zornberg G. L., Pande A. C. Pregabalin for treatment of generalized anxiety disorder. A 4-week, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial of pregabalin and alprazolam // *Arch. Gen. Psychiatry*. 2005; 62 (9): 1022–1030. doi: 10.1001/archpsyc.62.9.1022.
75. Rivat C., Ballantine J. The dark side of opioids in pain management: basic explains clinical observation // *PAIN Reports*. 2016; 1 (2): 570–580. doi: 10.1097/pr9.0000000000000570.
76. Salehi M., Kheirabadi G., Maracy M., Ranjkesh M. Importance of Gabapentin Dose in Treatment of Opioid Withdrawal // *J. Clin. Psychopharmacol.* 2011; 31 (5): 593–596. doi: 10.1097/jcp.0b013e31822bb378.
77. Sanders N. C., Mancino M. J., Gentry W. B., Guise J. B., Bickel W. K., Thostenson J., Oliveto A. H. Randomized, placebo-controlled pilot trial of gabapentin during an outpatient, buprenorphine-assisted detoxification procedure // *Exp. Clin. Psychopharmacol.* 2013; 21 (4): 294–302. doi: 10.1037/a0033724.
78. Sanger G. J., Andrews P. L. R. A History of Drug Discovery for Treatment of Nausea and Vomiting and the Implications for Future Research // *Front Pharmacol.* 2018; 9: 913.
79. Scanlon A. Pregabalin for detoxification from opioids: a single case study // *Mental Health and Substance*. 2014; 7 (4): 263–285. doi: 10.1080/17523281.2014.924549.
80. Schifano F. Misuse and Abuse of Pregabalin and Gabapentin: Cause for Concern? // *CNS Drugs*. 2014; 28 (6): 491–496. doi: 10.1007/s40263-014-0164-4.
81. Schwan S., Sundström A., Stjernberg E., Hallberg E., Hallberg P. A signal for an abuse liability for pregabalin — results from the Swedish spontaneous adverse drug reaction reporting system // *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2010; 66 (9): 947–953. doi: 10.1007/s00228-010-0853-y.
82. Sobell L. C., Sobell M. B. Timeline follow-back: a technique for assessing self-reported alcohol consumption // *Psychosocial and Biological Methods*. 1992; 41–72. doi: 10.1007/978-1-4612-0357-5_3.
83. Teesson M., Ross J., Darke S., Lynskey M., Ali R., Ritter A., Cooke R. One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS) // *Drug Alcohol Depend.* 2006; 83: 174–180.
84. Threlkeld M., Parran T. V., Adelman C. A., Grey S. F., Yu J. Tramadol versus buprenorphine for the management of acute heroin withdrawal: a retrospective matched cohort controlled study // *Am. J. Addict.* 2006; 15: 186–191.
85. Tretter F., Burkhardt D., Bussello-Spieth B., Reiss J., Walcher S., Buchele W. Clinical experience with antagonist induced opiate withdrawal under anesthesia // *Addiction*. 1998; 93: 269–275.
86. Volkow N. D., Baler R. D. Brain imaging biomarkers to predict relapse in alcohol addiction // *JAMA Psychiatry*. 2013; 70: 661–663.
87. Wakeman S. E., Laroche M. R., Ameli O., Chaisson C. E., McPheeters J. T., Crown W. H., Azocar F., Sanghavi D. M. Comparative Effectiveness of Different Treatment Pathways for Opioid Use Disorder // *JAMA Network Open*. 2020; 3 (2): e1920622. doi: 10.1001/jamanetworkopen.2019.20622.
88. Weddington W. W. Cocaine abstinence: «withdrawal» or residua of chronic intoxication? // *American Journal of Psychiatry*. 1992; 149: 1761–1762.
89. Wensel T. M., Powe K. W., Cates M. E. Pregabalin for the treatment of generalized anxiety disorder // *Ann. Pharmacother.* 2012; 46 (3): 424–429.

90. *Wesson D. R., Ling W.* The Clinical Opiate Withdrawal Scale (COWS) // *Journal of Psychoactive Drugs.* 2003; 35 (2): 253–259. doi: 10.1080/02791072.2003.10400007.
91. WHO Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. URL: https://www.who.int/substance_abuse/publications/9789241547543/en/.
92. *Wilens T., Zulauf C., Ryland D., Carrellas N., Catalina-Wellington I.* Prescription medication misuse among opioid dependent patients seeking inpatient detoxification // *Am. J. Addict.* 2015; 24 (2): 173–177. doi: 10.1111/ajad.12159.
93. *Zarghami M., Masoum B., Shiran M. R.* Tramadol versus methadone for treatment of opiate withdrawal: a double-blind, randomized, clinical trial // *J. Addict. Dis.* 2012; 31: 112–117.
94. *Zigmond A. S., Snaith R. P.* The Hospital Anxiety and Depression Scale // *Acta Psychiatrica Scandinavica.* 1983; 67 (6): 361–370. doi: 10.1111/j.1600-0447.1983.tb09716.x.
95. *Zullino D. F., Cottier A. C., Besson J.* Topiramate in opiate withdrawal // *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry.* 2002; 26: 1221–1223.

Список сокращений

ВАШБ — Визуальные аналоговые шкалы оценки боли

ВАШВ — Визуальные аналоговые шкалы оценки влечения к опиоидам

ВАШС — Визуальные аналоговые шкалы оценки состояния здоровья (самочувствия)

ВИЧ — вирус иммунодефицита человека

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ГШТД — Госпитальная шкала тревоги и депрессии

МКБ-10 — Международная классификация болезней 10-го пересмотра

О-ШСОО — Объективная шкала оценки степени тяжести СОО

ПАВ — психоактивное вещество

СОО — синдром отмены опиоидов

С-ШСОО — Субъективная шкала оценки степени тяжести СОО

ЦНС — центральная нервная система

ШОКВ — Шкала общего клинического впечатления

ШСОО — Общая шкала оценки степени тяжести синдрома отмены опиоидов

Использование магнитно-резонансной томографии в дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств

Н. И. Ананьева, И. К. Стулов, Л. В. Лукина

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные расстройства (КР) являются глобальной медицинской и социально-экономической проблемой, с высокой распространенностью и быстрым ростом заболеваемости в популяции, что обусловлено увеличением численности и продолжительности жизни населения.

В зависимости от степени выраженности когнитивных нарушений принято выделять дементные и додементные КР (субъективные, легкие и умеренные) [1].

Умеренные когнитивные расстройства (УКР) — это синдром, характеризующийся снижением интеллектуальных функций, выходящим за рамки естественной возрастной нормы, но не достигающим стадии деменции. Распространенность УКР в разных странах сильно варьирует и составляет, по данным различных исследований, от 3 до 42% [2, 3]. Такой широкий диапазон, вероятно, обусловлен использованием разных критериев для диагностики УКР и обследуемой популяции. Известно, что встречаемость синдрома УКР у пожилых лиц увеличивается с возрастом: так, в возрастной группе 60–64 года она составляет 6,7%, а в группе 80–84 лет — 25,2% [4]. Риск развития деменции среди пациентов с УКР составляет до 10–15% в год [5].

УКР представляют собой гетерогенную группу состояний, возникающих при различных неврологических, соматических и психических заболеваниях. Основными причинами УКР в старшем возрасте являются различные нейродегенеративные (в первую очередь болезнь Альцгеймера, БА) и цереброваскулярные заболевания. Также причинами УКР могут быть дисметаболические нарушения, нейроинфекции, аутоиммунные заболевания, черепно-мозговые травмы, ликвородинамические нарушения.

По данным Ассоциации по изучению болезни Альцгеймера, на БА приходится примерно 60–80% случаев деменции (Alzheimer's Association, 2018). Амнестический тип умеренных когнитивных расстройств (аУКР) рассматривается как продромальная стадия БА и характеризуется преимущественно нарушением эпизодической памяти [1]. Нейродегенерация при БА обусловлена внеклеточным отложением β -амилоида (А β) в виде сенильных бляшек и внутриклеточным накоплением нейрофибриллярных клубков в различных отделах головного мозга, что вызывает повреждение и гибель нейронов и сопровождается атрофическими изменениями.

Сосудистые когнитивные расстройства (СКР) занимают второе место по распространенности когнитивного снижения после БА. СКР представлены всем спектром сосудистых изменений головного мозга, являющихся основным этиологическим фактором когнитивных нарушений любой степени тяжести, начиная

от субъективного когнитивного снижения до деменции. Выделяется несколько патогенетических вариантов СКР, и наиболее распространенным является подкорковый вариант СКР, связанный с церебральной болезнью мелких сосудов (ЦБМС) [6]. В зарубежной литературе используется термин «subcortical vascular mild cognitiv impairment» (svMCI), что дословно переводится «подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства» (псУКР) и рассматривается как продромальная стадия подкорковой сосудистой деменции [7].

Ключевой структурой головного мозга, наиболее подверженной нейродегенеративному процессу, является лимбический комплекс, в том числе гиппокампальная формация (ГФ) [8, 9, 10]. Особенностью ГФ является наличие нескольких анатомически и функционально различных субполей: собственно гиппокампа или аммонова рога (CA1–4), зубчатой извилины, субикулярного комплекса. Также некоторые авторы относят к ГФ энторинальную кору из-за ее близкого расположения и наличия важных функциональных связей с гиппокампом [11].

Данные последних исследований показывают, что атрофические изменения ГФ при БА происходят неравномерно, с преимущественным поражением на ранних стадиях заболевания определенных субполей ГФ и затрагивающие остальные субполя по мере прогрессирования процесса [10].

В единичных работах атрофические изменения ГФ описаны и при СКР на фоне ЦБМС. Ряд исследователей обнаружили избирательную уязвимость определенных субполей ГФ к ишемическому и гипоксическому повреждению на додементных стадиях СКР, в том числе при псУКР [12, 13].

Благодаря значительным достижениям в области методов получения данных МРТ с высоким разрешением и специальных компьютеризированных методов анализа открылись новые возможности для изучения конкретных субполей ГФ, а также этапности их поражения при церебральных заболеваниях различной этиологии. Изучение специфической уязвимости субполей ГФ при нейродегенеративных и сосудистых процессах, особенно на додементных стадиях, направлено на оптимизацию ранней диагностики и дифференциацию состояний, что открывает возможности для раннего начала терапии и максимального сохранения когнитивных функций у таких пациентов.

Нейровизуализация при когнитивных расстройствах

Лучевая анатомия гиппокампальной формации

Термин «гиппокамп» впервые был использован итальянским анатомом и хирургом Джулио Чезаре Аранцием в 1587 году в первой главе работы «De Humano Foetu Liber». Термин образован от греческого слова, обозначающего «морской конек» — *hippos* (лошадь) и *campus* (морское чудовище). В дальнейшем для описания данной структуры был предложен ряд других терминов, включая «шелкопряд», «рог Аммона» и «рог барана». Тем не менее именно первое название этой структуры наиболее широко используется в литературе до настоящего времени. Впервые о связи гиппокампа с когнитивными расстройствами упоминается

в исследованиях В. М. Бехтерева, который в 1900 году описал двух пациентов с нарушениями памяти, имевших повреждения гиппокампов.

ГФ состоит из совокупности цитоархитектонически различных субполей: собственно гиппокампа или аммонова рога (*cornu ammonis*), зубчатой извилины и субикулярного комплекса (рис. 1). Некоторые исследователи относят к ГФ энторинальную кору.

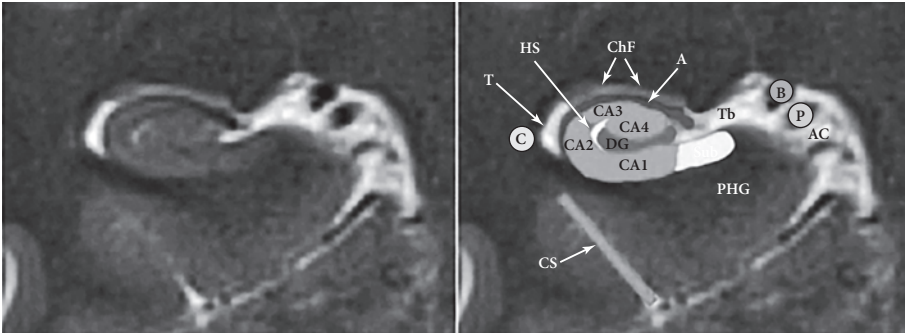


Рис. 1. Корональное изображение гиппокампальной формации (T2-ВИ).

CA1–CA4 — сектора собственно гиппокампа, DG — зубчатая извилина, Hs — небольшая киста гиппокампальной борозды, A — альвеус, Ac — окружающая цистерна, B — базальная вена Розенталя, C — хвост хвостатого ядра, ChF — сосудистая щель, CS — коллатеральная борозда, DG — зубчатая извилина, P — задняя мозговая артерия, PHG — парагиппокампальная извилина, Sub — субикулюм, T — височный рог бокового желудочка, Tb — поперечная щель Биша (Dekeyzer S. et al. «Unforgettable» — a pictorial essay on anatomy and pathology of the hippocampus // *Insights into imaging*. 2017. Vol. 8. P. 199–212)

ГФ представляет собой С-образную структуру серого и белого вещества, расположенную в передне-заднем направлении вдоль височного рога бокового желудочка мозга протяженностью 4,5–5 см. ГФ делится на 3 части: переднюю часть или головку, среднюю часть или тело и заднюю часть или хвост. Существуют ориентировочные границы частей гиппокампальной формации по корональным изображениям. Границей головки и тела является область, где четко визуализируется вершина крючка гиппокампа. Границей хвоста и тела гиппокампа является место, где наиболее полно визуализируются столбы свода либо холмики четверохолмия. Головка представляет собой наиболее объемную часть гиппокампа и непосредственно переходит в миндалевидное тело. Внутривентрикулярная поверхность головки образует от 2 до 4 пальцеобразных выпячиваний (дигитаций). Хвост характеризуется изменчивостью формы и расположения субполей на фоне вариативности его изгибов, в связи с чем возникают сложности в его сегментации.

Собственно гиппокамп обычно разделяют на 4 сектора, обозначаемых как CA1–CA4. Самым большим сектором является CA1. Медиально он граничит с субикулярным комплексом и дорсолатерально с CA2.

CA2 представляет собой относительно небольшую область, расположенную между CA3 и CA1, которая обеспечивает связь между энторинальной корой

и СА1 [14]. В программном обеспечении FreeSurfer 6.0 субполя СА2 и СА3 объединены из-за отсутствия четких границ между ними.

СА3 образует верхний контур гиппокампа, а СА4 расположен в центральных отделах и окружен зубчатой извилиной.

Гистологически и филогенетически собственно гиппокамп и зубчатую извилину относят к архикортексу. В собственно гиппокампе обычно выделяют три или четыре слоя, в отличие от шести слоев в неокортексе. Самый наружный слой гиппокампа представлен тонким слоем белого вещества (альвеусом) и образован аксонами, выходящими из гиппокампа. Следующий поверхностный слой называется *stratumoriens* и содержит базальные дендриты, аксоны пирамидальных клеток и интернейроны. Средний слой — *stratumpyramidale*, содержит пирамидальные клетки, которые являются основными клеточными элементами гиппокампа. Глубокий слой объединяет *stratumradiatum*, *lacunosum* и *moleculare* (SRLM) и представлен апикальными дендритами, аксонами и интернейронами. В СА3 выделяют особый слой — *stratumlucidum*, в котором проксимальные дендриты контактируют с аксонами гранулярных нейронов зубчатой извилины (мшистыми волокнами).

Поле СА1 ограничивает субикулюм медиально и продолжается вдоль нижней части гиппокампа латерально, изгибаясь вверх вдоль височного рога бокового желудочка. Граница СА1/СА2 дифференцируется в области перехода к более плотному и узкому слою пирамидальных клеток СА2. Граница СА2/СА3 примерно соответствует расширению пирамидального слоя СА3.

Зубчатая извилина представляет собой С-образную структуру, состоящую из трех слоев клеток: наружный молекулярный, средний гранулярный слой и внутренний слой полиморфных клеток, который сливается с сектором СА4. Основными нейронами зубчатой извилины являются гранулярные клетки. Зубчатая извилина обладает уникальной возможностью пролиферации нейронов на протяжении всей жизни. Этот нейрогенез важен для таких функций гиппокампа, как обучение, долговременная память, пространственная память и настроение [15]. Гиппокампальная борозда отделяет зубчатую извилину от аммонова рога и субикулюма.

К субикулярному комплексу относят субикулюм, пресубикулюм, парасубикулюм и просубикулюм. Субикулюм и СА1 не имеют четкой границы, образуя переходную зону, обозначаемую некоторыми авторами как просубикулюм. Субикулюм является самым большим регионом субикулярного комплекса и наиболее рострально расположенным среди других субполей гиппокампальной формации. В субикулюме выделяют три слоя: молекулярный, пирамидный и мультиформный слои. Основными нейронами субикулюма являются большие пирамидные клетки. Субикулюм дает начало основным подкорковым проекциям на септальный комплекс, прилежащее ядро, передний таламус и сосцевидные ядра, а также проекции на энторинальную кору. Парасубикулюм является самой медиальной частью субикулярного комплекса и расположен между пресубикулюмом и энторинальной корой. Парасубикулюм имеет относительно малые размеры и харак-

теризуется нечеткой дифференцировкой слоев на МРТ изображениях, в отличие от пресубикулюма и энторинальной коры.

Аксоны пирамидных нейронов аммонова рога и субикулюма продолжают в белое вещество, которое выстилает вентрикулярную поверхность гиппокампа (альвеус), и сливаются у его медиального края, образуя фимбрии (бахромку гиппокампа). Далее фимбрии продолжают в свод и достигают валика мозолистого тела.

Молекулярный слой образован волокнами, передающими сенсорную информацию от энторинальной коры, что имеет особое значение для высших исполнительных функций, таких как внимание и планирование.

Энторинальная кора (28 поле Бродмана) относится к периаллокортексу и имеет типичное для неокортекса шестислойное строение. Она простирается rostro-латерально примерно до середины миндалевидного тела и каудально до уровня передней границы латерального коленчатого тела. Анатомически энторинальная кора подразделяется на латеральную и медиальную области, имеющие схожее гистологическое строение, но значительно различающиеся по функциям. Энторинальная кора является основным интерфейсом между гиппокампом и несколькими областями мозга.

На МР-изображениях серое вещество ГФ характеризуется МР-сигналом, аналогичным коре и базальным ядрам, за исключением молекулярного лакунозного слоя, содержащего белое вещество перфорантного пути. На T2 ВИ полоска белого вещества молекулярного лакунозного слоя визуализируется в виде гипointенсивной линии, отделяющей зубчатую извилину от собственно гиппокампа и субикулюма, и называется «темная полоса» [16]. Субикулюм также содержит миелинизированные нервные волокна и поэтому характеризуется относительно низким МР-сигналом на T2 ВИ.

Артериальное снабжение ГФ осуществляется коллатеральными ветвями (передней, средней и задними артериями гиппокампа) задней мозговой артерии и передней хориоидальной артерии. Венозный отток внутри ГФ осуществляется через гиппокампальные вены, впадающие в поверхностные вены гиппокампа, которые впадают в базилярную вену.

Методы лучевой диагностики умеренных когнитивных расстройств

Нейровизуализационные методы исследования играют важную роль в планировании диагностического обследования пациентов с когнитивными нарушениями различной степени выраженности [17, 18].

Одним из доступных и эффективных методов диагностики БА и СКР является магнитно-резонансная томография [19, 20]. Особую роль играет позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ), в том числе с применением маркеров бета-амилоида [21, 22], а также однофотонная эмиссионная томография (ОФЭКТ) [23, 24]. Рентгеновская компьютерная томография (РКТ) уступает МРТ головного мозга в оценке вещества головного мозга и применяется ограниченно, при наличии противопоказаний для проведения МРТ. Тем не менее РКТ позволяет быстро ис-

ключить другие возможные причины когнитивных нарушений, такие как опухоль, кровоизлияние и гидроцефалия.

Структурная магнитно-резонансная томография

Одна из первых работ, посвященных дифференциальной диагностике КР с помощью методов нейровизуализации, была опубликована Т. Erkinjuntti et al. в 1987 г. В данной работе описывались диффузные изменения белого вещества и/или последствия инфарктов головного мозга у пациентов с СД, а также отмечалась высокая чувствительность МРТ по сравнению с КТ.

МРТ широко применяется в оценке атрофических изменений и очагового поражения головного мозга. С появлением новых технологий постобработки данных МРТ появилась возможность количественно определять как атрофические изменения различных структур головного мозга, так и очаговые изменения.

БА характеризуется прогрессирующей атрофией в результате повреждения и гибели нейронов. Атрофические изменения головного мозга при БА более выражены, чем при СКР. По данным гистопатологических исследований и МР-морфометрии самые ранние атрофические изменения обнаруживаются в медиальных отделах височных долей, особенно в энторинальной коре и ГФ [19]. При дальнейшем прогрессировании вовлекается височный неокортекс, и только затем процесс распространяется на теменные и лобные доли [25].

В клинической практике диагноз БА обычно устанавливается пациенту при уже имеющихся атрофических изменениях. Даже у пациентов на ранней стадии БА (MMSE ~ 24) объемы энторинальной коры уже уменьшены на ~20–30%, а объемы гиппокампа — на ~15–25% [26, 27]. Ежегодное уменьшение объемов гиппокампа на ранней стадии БА составляет примерно 3–5% [26], в то время как у пожилых людей без деменции атрофия гиппокампа составляет около 1–2% в год [28]. С учетом описанных особенностей атрофические изменения медиальных отделов височных долей используются в качестве биомаркера для БА на стадии УКР [29].

При нейровизуализационном исследовании пациентов с подозрением на нейродегенеративные заболевания для ориентировочной оценки атрофических изменений медиальных отделов височных долей широко применяется шкала медиальной височной атрофии (medial temporal lobe atrophy, МТА), которая в первую очередь ориентирована на атрофию гиппокампа [30]. Данная шкала основана на визуальной оценке ширины хориоидальной щели, ширины височных рогов боковых желудочков и высоты гиппокампов по корональным изображениям на уровне передней части моста (табл. 1, рис. 2). При этом оценка баллов связана с возрастом: <75 лет — результат ≥ 2 баллов считается патологическим, 75 лет и больше — результат ≥ 3 баллов считается патологическим.

Тем не менее несколько патоморфологических и нейровизуализационных исследований показали, что одними из первых структур, где обнаруживаются патологические изменения при БА, являются энторинальная и трансэнторинальная кора, с последующим вовлечением определенных субполей ГФ [31, 32]. Так, по

Шкала медиальной височной атрофии (Scheltens P. et al., 1992)

Балл	Ширина хориоидальной щели	Ширина височного рога бокового желудочка	Высота гиппокампа
0	норма	норма	норма
1	↑	норма	норма
2	↑↑	↑	↓
3	↑↑↑	↑↑	↓↓
4	↑↑↑	↑↑↑	↓↓↓

данным исследования S. Kulason с соавт. (2020), основанного на методе МР-морфометрии, самые ранние атрофические изменения были обнаружены в трансэнториальной коре за 9–14 лет, а в энторинальной коре за 8–11 лет до установления синдрома УКР. В связи с этим S.J. Enkirch с соавт. в 2018 г. предложили новую визуальную шкалу для оценки атрофии энторинальной коры (entorhinal cortex atrophy, ERICA) [33]. В данной шкале оценивается расширение коллатеральной борозды, атрофия энторинальной коры и парагиппокампулярной извилины по корональным изображениям на уровне сосцевидных тел. Оценка 2 по шкале ERICA характеризуется появлением щели между энторинальной корой и наметом мозжечка — «признак тенториальной щели», показанный на рисунке 2. По данным авторов, оценка по шкале ERICA 2 балла или выше с наличием «признака тенториальной щели» позволяет провести различие между пациентами с субъективными снижениями когнитивных функций и БА на стадии клинических проявлений с точностью 91%.

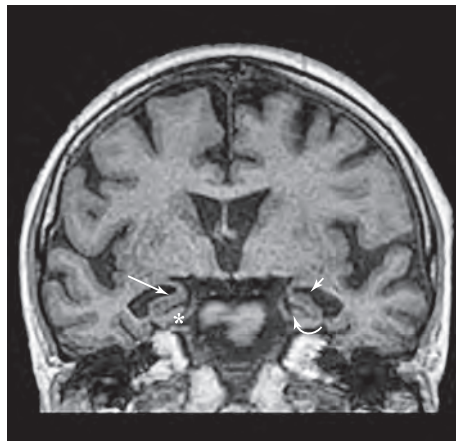


Рис. 2. Корональное изображение медиобазальных отделов головного мозга (Т1ВИ). Оценка по визуальным шкалам МТА и ERICA: МТА = 3 (стрелка), МТА = 4 (головка стрелки), ERICA = 2 (звездочка) и ERICA = 3 (изогнутая стрелка)

Применение шкалы ERICA имело положительную прогностическую ценность (PPV) 97% для наличия синдрома УКР и 83% для наличия конверсии УКР в деменцию при БА, что являлось сопоставимым с волометрическим исследованием [34]. Положительный балл по шкале ERICA ($\geq 2-3$) связали с конверсией аУКР в деменцию при БА с чувствительностью 56% и специфичностью 78% по сравнению с 69% и 60%, соответственно, для положительного балла по шкале MTA (≥ 2 для ≤ 75 лет или ≥ 3 для > 75 лет) [35].

Очаговые изменения головного мозга характерны для «подкоркового варианта» СКР на фоне ЦБМС. Для описания нейровизуализационных признаков ЦБМС широко используется глоссарий терминов STRIVE [36]. К стандартизованным нейровизуализационным признакам поражения малых сосудов относятся «недавние» малые субкортикальные инфаркты, лакуны, гиперинтенсивность белого вещества (ГИБВ), расширенные периваскулярные пространства, микрокровоизлияния и атрофия головного мозга.

Под термином «недавний малый подкорковый инфаркт» понимаются нейровизуализационные признаки небольшого инфаркта на территории одной перфорирующей артериолы с наличием соответствующих клинических проявлений, возникших в предыдущие несколько недель. Обычно такой подкорковый инфаркт, с учетом сроков возникновения, называют острым или подострым, а размеры его составляют до 20 мм в аксиальной плоскости. До 30% пациентов с клиническими симптомами подкорковых инфарктов могут не иметь нейровизуализационных признаков при выполнении МРТ. Некоторые подкорковые инфаркты выявляются случайно при нейровизуализации и называются асимптомными или «немыми» инфарктами головного мозга. Большая часть подкорковых инфарктов с течением времени трансформируется в лакуны (лакуны типа Ia по классификации Poirier and Desrouesne). Однако некоторые подкорковые инфаркты переходят в гиперинтенсивные очаги на FLAIR ИП при МРТ, без формирования полостей, что описывается как неполный инфаркт (лакуны типа Ib по классификации Poirier and Desrouesne) [37].

Согласно критериям STRIVE, лакуна представляет собой округлую или яйцевидную полость подкорковой локализации, заполненную жидкостью, аналогичной МР-сигналу спинномозговой жидкости, диаметром от 3 до 15 мм (рис. 3). Лакуна в подавляющем большинстве случаев соответствует последствию малого инфаркта головного мозга на территории одной перфорирующей артериолы, но в редких случаях может быть результатом небольшого кровоизлияния.

В отличие от лакун периваскулярные пространства (ПВП) Вирхова–Робина расположены вдоль сосудов, имеют линейную форму (либо округлую форму при поперечном сечении) и диаметр до 3 мм, также обычно отсутствует гиперинтенсивный ободок на T2 ВИ и FLAIR ИП по периферии. Тем не менее периваскулярные пространства могут увеличиваться до 10–20 мм в диаметре, особенно в базальных ядрах. Данные изменения описываются как status cribrosum или Étatcriblé [38]. Хотя клиническая значимость расширения ПВП остается спорной, некоторые исследователи указывают на их вклад в развитие ЦМА и снижение когнитив-

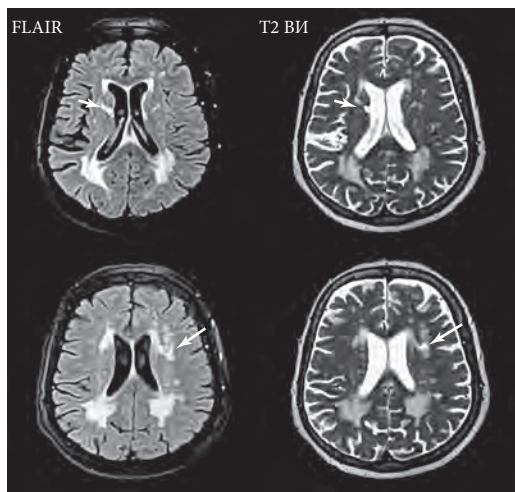


Рис. 3. МРТ головного мозга, аксиальная плоскость (FLAIR ИП и T2 ВИ).
Лакуны в области базальных ядер и глубоком белом веществе головного мозга (стрелки)

ных функций, другие говорят об отсутствии существенной корреляции с когнитивными функциями.

ГИБВ предположительно сосудистого генеза характеризуется наличием гиперинтенсивных изменений в режимах T2 ВИ и FLAIR ИП, изо- и гипоинтенсивных изменений на T1 ВИ. Шкала для оценки изменений белого вещества головного мозга предложена F. Fazekas с соавт. в 1987 г. и на данный момент является наиболее распространенной [39]. С помощью данной шкалы отдельно изучается глубокое белое вещество (ГБВ) и перивентрикулярное белое вещество (ПВБВ), каждая область оценивается от 0 до 3 баллов. Различные стадии по шкале Fazekas представлены на рисунке 4.

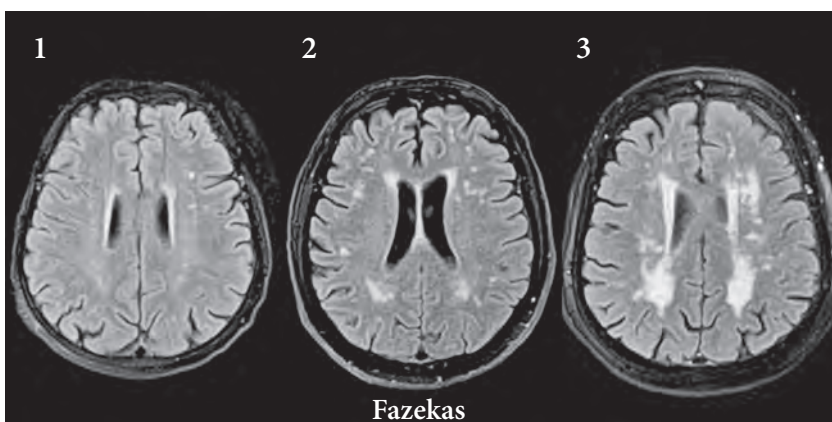


Рис. 4. Аксиальные изображения головного мозга (FLAIR ИП).
Стадии по визуальной шкале Fazekas 1, 2 и 3

Имеются различия этиологии и гистопатологии поражений ГБВ и ПВБВ. Изменения ПВБВ связаны с демиелинизацией, гранулярным эпендимитом и субэпендимальным глиозом, тогда как изменения ГБВ имеют ишемическую природу и способствуют развитию СКР.

В качестве порогового значения для объема поражения белого вещества, способного вызвать нарушения когнитивных функций, были предложены следующие объемы: 25% от общего белого вещества, 10 см² белого вещества, 0,5% белого вещества от внутрочерепного объема. Тем не менее в настоящее время нет четких рекомендаций, какой объем применять в качестве порогового значения для пациентов с СКР. Стоит отметить, что в заявлении VASCOG рекомендуется обращать внимание на наличие обширных и сливающихся поражений, что соответствует 2-й и 3-й степени по шкале Fazekas [40]. Также в заявлении VASCOG отмечается, что присутствие лакунарных инфарктов (одного и более) является обязательным для СД, но не для стадии УКР.

Прогресс в диагностике церебральных микрогеморрагий связан с широким распространением на МР-сканерах импульсных последовательностей, чувствительных к продуктам крови, таких как T2* градиентное эхо (GRE) и взвешенных по магнитной восприимчивости (SWI). Церебральные микрогеморрагии (ЦМГ) гистологически представляют собой макрофаги, содержащие гемосидерин и обладающие парамагнитными свойствами. Определяется связь между наличием ЦМГ и развитием деменции. Так, по данным Н. Uetani с соавт., при проведении МРТ с напряженностью магнитного поля 3,0 Тесла ЦМГ чаще выявлялись у пациентов с СД — до 86%, реже при БА — 48%, а у пациентов с УКР частота их выявления составляла до 41% [41].

Этиология ЦМГ достаточно обширна, но выделяют две наиболее часто встречающиеся формы, связанные с патологией мелких сосудов, — гипертоническая микроангиопатия (ГМА) и церебральная амилоидная ангиопатия (ЦАА). ГМА развивается на фоне длительной артериальной гипертензии и обусловлена поражением мелких перфорирующих артерий глубоких отделов головного мозга. ГМА выявляется у 60% пациентов с артериальной гипертензией (АГ) в возрасте старше 55 лет и у 80% — старше 85 лет.

Для ЦАА и БА наиболее типично долевое распределение ЦМГ, в то время как для ГМА и СД характерно центральное расположение — в глубоком белом веществе, базальных ядрах, таламусах, стволе мозга, мозжечке.

Таким образом, данные структурной МРТ позволяют оценить атрофические изменения головного мозга с помощью визуальных шкал, а также обнаружить признаки ЦБМС.

Диффузно-тензорная магнитно-резонансная томография

Для оценки патологии белого вещества широкое распространение получил метод диффузно-тензорной визуализации (ДТВ), который позволил выявлять микроструктурные нарушения, невидимые на структурных МРТ. ДТВ является современным методом прижизненной оценки направленности диффузии воды

в мозге человека, позволяющим оценивать проводящие пути белого вещества. Фракционная анизотропия (ФА) является наиболее важным показателем тензора диффузии и характеризует пространственную ориентацию волокон белого вещества.

С внедрением ДТВ появился новый взгляд на БА, которая ранее преимущественно рассматривалась как патология серого вещества. В исследовании J. Huang с соавт. были выявлены изменения белого вещества у пациентов с ранней БА в височных, теменных и лобных долях, что коррелировало с когнитивным дефицитом [42]. T. N. C. Magalhães обнаружил повреждения трактов медиальных отделов височных долей у пациентов с аУКР, сопровождающиеся атрофическими изменениями гиппокампов [43].

При псУКР определяется снижение ФА белого вещества всего головного мозга, с более выраженным снижением в мозолистом теле, внутренних капсулах, лучистом венце, задних таламических лучистостях, нижних продольных пучках, нижних лобно-затылочных пучках, правом верхнем продольном пучке [7, 44].

Таким образом, использование ДТВ является полезной дополнительной методикой, позволяющей оценить нарушение микроструктуры белого вещества, связанное с демиелинизацией, глиозом и повреждением проводящих путей при нейродегенеративных и цереброваскулярных заболеваниях.

Функциональная магнитно-резонансная томография

При проведении фМРТ пациентам с аУКР было выявлено нарушение работы сети в режиме по умолчанию, связанной с поиском автобиографических и эпизодических воспоминаний [45]. Для данной категории пациентов характерно снижение функциональной связей между гиппокампом и задней поясной извилиной [46].

При псУКР, в первую очередь, определяются изменения в сети исполнительного контроля, а также отмечается снижение связанности в дорсальной сети внимания, сети в режиме по умолчанию и сенсомоторной сети [45]. Это объясняется снижением нейрональной активности вдоль переднезадней оси, опосредованным структурным повреждением длинных ассоциативных путей и корково-подкорковых связей на фоне очагового поражения головного мозга.

Тем не менее в настоящее время роль фМРТ в дифференциальной диагностике УКР различного генеза остается неясной.

Радионуклидные методики

Функциональная нейровизуализация, включая позитронно-эмиссионную томографию (ПЭТ) и однофотонную эмиссионную компьютерную томографию (ОФЭКТ), используется для оценки изменений метаболизма и перфузии при различных типах КР.

ПЭТ представляет собой диагностическую и исследовательскую методику ядерной медицины, позволяющую отслеживать распределение в организме биологически активных соединений, меченных позитрон-излучающими радиоизото-

пами. Одним из наиболее широко используемых радиофармпрепаратов для оценки церебрального метаболизма является 18 F-фтордезоксиглюкоза (18F-ФДГ) за счет наибольшего периода полураспада и наименьшей энергией излучения.

Информативность методики ПЭТ с 18F-ФДГ при различных типах УКР показана в ряде работ. У пациентов с аУКР участки гипометаболизма обычно выявляются в теменной и височной коре, предклинье и задней поясной извилине. Несколько авторов сообщают об отрицательной прогностической ценности ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с аУКР, что может быть чрезвычайно полезным для исключения прогрессирования до деменции [47, 48].

Нарушения метаболизма при ПЭТ с 18F-ФДГ у пациентов с СКР различаются в зависимости от характера и выраженности цереброваскулярного процесса. Наиболее часто у пациентов с псУКР обнаруживаются локальные, несимметричные участки снижения метаболизма в белом веществе и коре, преимущественно лобных долей, а также в подкорковых структурах.

Патофизиологическим признаком БА является отложение β амилоида ($A\beta$) и нейрофибриллярных клубков в головном мозге. Исходя из этого, для проведения ПЭТ разработаны специфические препараты для прижизненной визуализации в головном мозге тау белка (Flortaucipir 18) и $A\beta$ (Florbetaben, Florbetapir и Flutemetamol и другие).

Одним из первых и наиболее изученных биомаркеров $A\beta$ является C-11 Pittsburgh Compound B (PIB), обладающий высокой чувствительностью для обнаружения фибриллярной формы $A\beta$.

Однако данные ПЭТ с биомаркерами $A\beta$ в диагностике БА и аУКР неоднозначны. Так, позитивные результаты ПЭТ с биомаркерами $A\beta$ колеблются от 10% у лиц в возрасте 50 лет до 44% у лиц в возрасте 90 лет, а при проведении патологоанатомических исследований $A\beta$ определяется примерно у 30% людей с сохраненными когнитивными функциями. Необходимо отметить, что примерно у 30% пациентов с подкорковыми СКР также обнаруживаются патологические отложения $A\beta$ при ПЭТ. Тем не менее отрицательный результат ПЭТ с биомаркерами $A\beta$ является хорошим диагностическим тестом для исключения БА у пациентов с КР.

Однофотонная эмиссионная компьютерная томография (ОФЭКТ) является альтернативой методу ПЭТ, позволяющей получить представление о регионарной мозговой перфузии, при этом более дешевой и доступной в клинической практике.

В России для оценки регионарного мозгового кровотока используют радиофармацевтический препарат на основе технеция-99m — эксаметазим. В большинстве исследований выявлена зависимость метаболизма глюкозы, по данным ФДГ-ПЭТ, с показателями перфузионной ОФЭКТ в определенных отделах головного мозга в соответствии с метаболической потребностью. Выделяют специфические паттерны гипометаболизма глюкозы и гипоперфузии в задней поясной коре и предклинье на ранних стадиях БА с последующим распространением на задние отделы височно-теменной коры [49].

Считается, что чувствительность и специфичность перфузионной ОФЭКТ для выявления пациентов с БА ниже по сравнению с ПЭТ с ФДГ (80–85% против 89–90%), однако оба метода имеют более высокую специфичность, чем клинические критерии (специфичность 70%). В исследовании J. M. Yeو и соавт. определена чувствительность и специфичность метода ОФЭКТ на уровне 79,7 и 79,9% при дифференциальной диагностике БА и лобно-височной дегенерации, на уровне 74,5 и 72,4% — при дифференциальной диагностике БА и сосудистой деменции и 70,2 и 76,2% — при дифференциальной диагностике БА и деменции с тельцами Леви [50].

Таким образом, радионуклидные методы являются эффективными методами диагностики КР, однако их применение ограничено высокой стоимостью используемых РФП и низкой доступностью.

МР-морфометрия гиппокампальной формации

Анализ объемов ГФ с помощью МР-морфометрии успешно применяется при многих психоневрологических заболеваниях. Тем не менее сегментация субполей ГФ долгое время выполнялась в ручном режиме и занимала много времени, что приводило к погрешностям измерений, так как сильно зависело от исследователя. Van Leemput с соавт. разработали вычислительный метод для сегментации субполей ГФ в полностью автоматизированном режиме, основанный на подходе байесовского моделирования, реализуемого в общедоступном программном обеспечении Free Surfer [51].

С помощью версии программного обеспечения FreeSurfer 6.0 можно получить 12 субполей ГФ: сектора аммонова рога (СА1, СА3, СА4), зубчатую извилину (гранулярные клетки и молекулярный слой), субикулум, пресубикулум, парасубикулум, молекулярный слой гиппокампа, область перехода гиппокампа в миндалевидное тело, гиппокампальную борозду, фимбрию и хвост гиппокампа.

По данным патоморфологических исследований, нейродегенеративный процесс при БА имеет определенные стадии, связанные с внутриклеточным накоплением нейрофибриллярных клубков (НФК). Самые ранние изменения в результате накопления НФК возникают в трансэнториальной и энториальной коре. Затем патологический процесс переходит на СА1 и субикулум, а по мере прогрессирования заболевания распространяется на остальные субполя ГФ (рис. 5). Неокортекс обычно поражается уже на поздних стадиях БА.

Данные последних исследований показывают, что специфические изменения конкретных субполей ГФ могут быть более чувствительным биомаркером нейродегенеративного процесса, чем общий объем ГФ. J. Wu с соавт. выявили атрофические изменения определенных субполей ГФ даже на доклинических стадиях БА [52], а наиболее уязвимыми субполями ГФ при аУКР являются субикулум, СА1 и энториальная кора [53]. В некоторых других работах было показано снижение объемов СА3 и зубчатой извилины у пациентов с аУКР, либо СА2/СА3.

Стоит отметить, что атрофические изменения ГФ встречаются и при других нейродегенеративных заболеваниях, а также при СКР. Так, при псУКР в несколь-

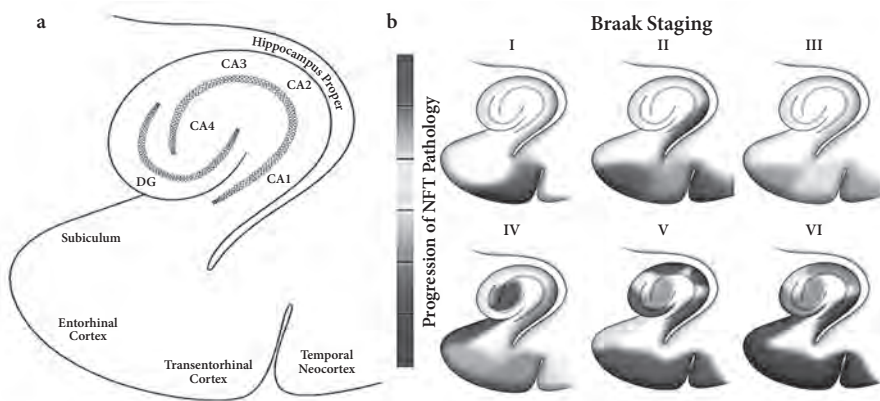


Рис. 5. Анатомия субполей гиппокампальной формации (а), распространение нейрофибриллярных клубков, стадии по Брааку (b) (Mrdjen D. et al. The basis of cellular and regional vulnerability in Alzheimer's disease // Acta Neuropathologica. 2019. Vol. 138. P. 729–749)

ких исследованиях было выявлено снижение объемных показателей субикуллюмов, СА1, СА4, молекулярного слоя и зубчатой извилины [54]. В недавнем продольном исследовании было показано, что годовая скорость атрофии субикуллюма была значительно выше у людей с высокой скоростью прогрессирования гиперинтенсивности белого вещества по данным МРТ [55].

Атрофические изменения ГФ определяются и при гиппокампальном склерозе у лиц старшего возраста, что обусловлено преимущественным повреждением нейронов и глиозом в СА1 и субикуллюме. Однако при данной патологии отмечаются изменения ГФ, более выраженные по сравнению с БА и непропорциональные степени КР. На МРТ в режиме T2 ВИ обычно наблюдается повышение МР-сигнала от гиппокампа в сочетании с уменьшением его объема.

Отдельно необходимо отметить потенциальные возможности применения МР-морфометрии ГФ в контроле и оценке эффективности терапии пациентов с УКР. В последнее время изучается нейропластичность ГФ с целью замедления когнитивного снижения и потенциальной отсрочки начала деменции. L. F. Brinke с соавт. обнаружили увеличение объемов гиппокампа у пациентов с УКР, выполнявших аэробные упражнения в течении 6 месяцев [56]. К. I. Erickson с соавт. провели исследование влияния аэробных нагрузок на гиппокамп, в котором участвовали пожилые люди без нарушений когнитивных функций. У участников было выявлено преимущественное увеличение объема зубчатой извилины, субикуллюма и СА1 [57]. Аналогичные данные получены К. М. Broadhouse с соавт., которые продемонстрировали увеличение объемов СА1 и субикуллюма, а также улучшение когнитивных функции у пациентов с УКР, которые выполняли интенсивные упражнения на протяжении 6 месяцев [58].

В последние годы наблюдается увеличение количества публикаций, посвященных искусственному интеллекту, и в частности машинному обучению, в диа-

гностике когнитивных нарушений. В ряде исследований использование алгоритмов машинного обучения с включением субполей ГФ в диагностическую модель показало высокую точность для прогнозирования развития деменции альцгеймеровского типа у пациентов с синдромом УКР [59, 60].

Таким образом, применение своевременных методов лучевой диагностики у пациентов с КР помогает их раннему выявлению, установлению этиологических причин, что позволяет модифицировать факторы риска и своевременно назначать терапию.

До настоящего времени остаются открытыми вопросы специфичности изменений субполей ГФ и головного мозга в целом при атрофических процессах различной этиологии, а также возможности прогнозирования течения заболевания на додементных стадиях КР.

Бинарная логистическая регрессия и ROC-анализ в дифференциальной диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза

На сегодняшний день современными тенденциями в медицине являются развитие и внедрение новых диагностических решений на основе искусственного интеллекта, в частности машинного обучения. Активно создаются большие базы медицинских данных и разрабатываются системы поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для диагностики и лечения различных заболеваний, в том числе для обработки данных нейровизуализационных исследований. Алгоритмы машинного обучения способны анализировать большие базы данных, обнаруживать закономерности и классифицировать объекты, что позволяет повысить точность дифференциальной диагностики.

Одним из алгоритмов машинного обучения является бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для разработки модели дифференциальной диагностики УКР различного генеза. Бинарная логистическая регрессия применяется в случае, когда зависимая переменная может принимать только два значения, что позволяет оценить вероятность принадлежности пациента к одному из двух классов.

Для уточнения возможностей дифференциальной диагностики УКР различного генеза был проведен анализ данных МРТ головного мозга 90 человек: 30 пациентов с аУКР (средний возраст $71,67 \pm 6,93$ года), 30 пациентов с пУКР (средний возраст $75,67 \pm 5,29$) и 30 условно здоровых добровольцев (средний возраст $71,50 \pm 5,43$). Для разработки диагностической модели использовались переменные, полученные с помощью МР-морфометрии и была построена бинарная логистическая регрессия и проведен ROC-анализ полученных данных.

МРТ головного мозга была выполнена на МР сканере Atlas Exelart Vantage XGV (Toshiba, Япония) с индукцией магнитного поля 1,5 Тесла с применением стандартной 8-канальной катушки для головы, использованием стандартных последовательностей (T1-, T2-взвешенных изображений (ВИ), FLAIR и T2* импульсных последовательностей, DWI). На данном этапе исключены заболевания, способные

привести к когнитивным нарушениям (объемные образования, гидроцефалия) и выполнена оценка сосудистых изменений головного мозга с использованием стандартизированного отчета STRIVE.

С целью получения исходных данных для проведения МР-морфометрии использовали рекомендованную разработчиками программного обеспечения FreeSurfer импульсную последовательность T1 градиентного эхо 3D-MPRAGE.

Технические параметры импульсных последовательностей представлены в таблице 2.

Таблица 2

Технические параметры импульсных последовательностей

ИП	TR, мс	TE, мс	FoV, мм	Кол-во срезов	Толщина среза, мм	Flip	Время
Sag T2	4300	105	250	20	5,6	90	1:48
Ax T1-MPRAGE	12	5	256	150	1	20	9:32
Ax T2	7704,1	105,0	240	36	3,0	90	3:13
Ax FLAIR	10 000	105,0	250	33	4,0	90	4:10
Ax DWI	5900	100,0	250	20	6,0	90	0:36
Ax T2* HEMO	857,9	25,0	240	23	5,0	25	2:25
ObliqueCor T2 ВИ	14640	120	240	60	2,2	90	6:15

Примечание: ИП — импульсная последовательность; Sag — сагиттальная плоскость; Ax — аксиальная плоскость; Oblique Cor — косая корональная плоскость; HEMO — T2* — weighted gradient echo — последовательность градиентного эхо-сигнала; T1-MPRAGE — Magnetization Prepared — RApid Gradient Echo — 3D импульсная последовательность с предварительным намагничиванием инверсионных импульсов; FLAIR — fluid attenuated inversion recover — последовательность инверсия-восстановление с длинным временем инверсии; DWI — diffusion weighted imagine — диффузионно-взвешенные изображения; TR — time of repetition — время повторения; TE — time echo — время эхо; FoV — field of view — поле обзора; Flip — угол поворота оси протона водорода при радиочастотном импульсе.

С помощью программного обеспечения FreeSurfer 6.0 получены объемы 12 суб-полей ГФ: секторов аммонова рога (CA1, CA3, CA4), зубчатой извилины (гранулярные клетки и молекулярный слой) (granule cell and molecular layer of the dentate gyrus, GC-ML-DG), субикулума, пресубикулума, парасубикулума, молекулярного слоя гиппокампа, области перехода гиппокампа в миндалевидное тело (ОПГМ) (hippocampus-amygdala transition area, HATA), гиппокампальной борозды, фимбрии и хвоста гиппокампа. Также выполнена количественная оценка различных регионов коры, подкорковых структур, объема гипоинтенсивных очагов и определен внутричерепной объем (ВЧО). Фракция гипоинтенсивных очагов определялась как объем гипоинтенсивных очагов (мм³)/ВЧОx100. Различия средних количественных данных в трех группах исследуемых оценивались с помощью ковариационного анализа (ANCOVA) с учетом возраста, пола, образования и внутричерепного объема.

Для оценки вариантов полученных бинарных логистических уравнений использовалась точность — процент суммы правильных решений по обоим классам из общего числа наблюдений. Наибольший показатель точности решений (73,3%) был достигнут при использовании в качестве переменной правого субикулюма, а также при комбинации двух переменных — объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры (табл. 3 и 4).

Таблица 3

Классификационная таблица для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процентный показатель правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	аУКР	21	9	70%
	псУКР	7	23	76,7%
Точность				73,3%

В таблице 3 наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 = аУКР, 2 = псУКР) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели.

Таблица 4

Классификационная таблица для объема правого субикулюма

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процентный показатель правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	аУКР	23	7	76,7%
	псУКР	9	21	70%
Точность				73,3%

В таблице 4 наблюдаемые показатели принадлежности к группе (1 = аУКР, 2 = псУКР) противопоставляются предсказанным на основе рассчитанной модели.

Далее был проведен ROC-анализ, как для варианта правого субикулюма, так и для варианта комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры с вычислением площади под ROC-кривой (критерий AUC) (рис. 6).

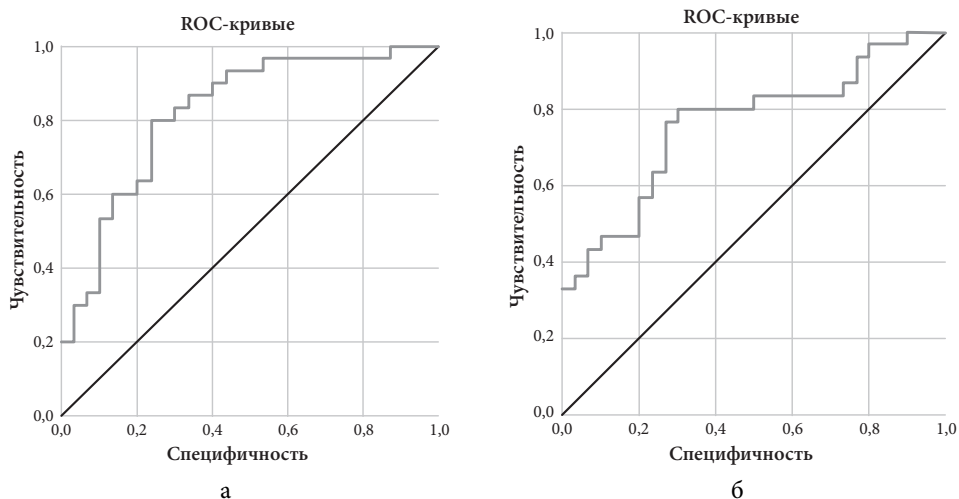


Рис. 6. ROC-кривые в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР:
 а — для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры (AUC = 0,824); б — для объема правого субикулюма (AUC=0,761)

При проведении ROC-анализа наибольшая площадь под кривой (AUC = 0,824) в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР определялась для комбинации объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры.

Для уточнения преимущества выбранных признаков по сравнению с общим объемом ГФ выполнены аналогичные этапы для объемов правой и левой ГФ и их комбинаций, представленные в таблице 5.

Таблица 5

Классификационная таблица для объемов правой и левой гиппокампальных формаций

Переменные	Точность распознавания аУКР и псУКР	AUC
Объем правой гиппокампальной формации	60%	0,684
Объем левой гиппокампальной формации	65%	0,718
Комбинация объемов правой и левой гиппокампальных формаций	68,3%	0,722

В таблице 5 известные показатели принадлежности к группе (аУКР и псУКР) сопоставляются с предсказанными на основе рассчитанной модели.

Таким образом, выбранная в качестве признаков комбинация объема левого субикулюма и толщины правой энторинальной коры имеет наибольший процентный показатель правильных решений и площадь под кривой по сравнению с общими объемами ГФ.

Так как пациенты в группе аУКР имели значительно меньшее количество сосудистых очагов, чем в группе псУКР ($p < 0,05$), на следующем этапе к выбранной комбинации двух переменных (объем левого субикулюма и толщина правой энторинальной коры) добавлена еще одна переменная — фракция гипоинтенсивных очагов (табл. 6).

Таблица 6

Классификационная таблица для объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипоинтенсивных очагов

Наблюдаемые		Предсказанные		
		Группа		Процент правильных решений
		аУКР	псУКР	
Группа	псУКР	6	24	80%
	аУКР	27	3	90%
Точность				85%

В таблице 6 известные показатели принадлежности к группе (аУКР и псУКР) сопоставляются с предсказанными на основе рассчитанной модели. Показатель точности при данной комбинации трех переменных увеличился до 85%. Построена ROC-кривая (рис. 7).

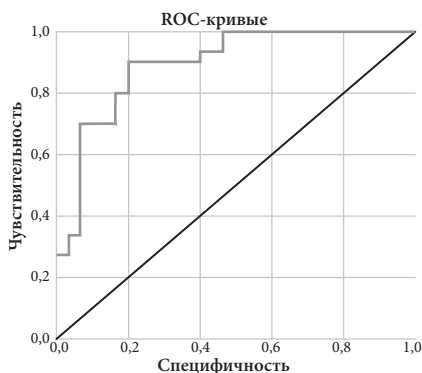


Рис. 7. ROC-кривая для комбинации объема левого субикулюма, толщины правой энторинальной коры и фракции гипоинтенсивных очагов в дифференциальной диагностике аУКР от псУКР

При проведении ROC-анализа с вариантом комбинации трех переменных отмечается увеличение AUC до $0,892 \pm 0,042$.

С целью улучшения дифференциальной диагностики аУКР от псУКР предлагается к применению метод с использованием уравнения бинарной логистической регрессии (1):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(b_0 + b_1 x_1 + b_2 x_2 + b_3 x_3)}}, \quad (1)$$

где:

b_0 — константа

b_1, b_2, b_3 — значение коэффициентов переменных, полученные при построении бинарной логистической регрессии (табл. 7);

x_1, x_2, x_3 — значение переменных для конкретного наблюдения;

p — вероятность принадлежности этого наблюдения к целевому классу.

Таблица 7

Значения коэффициентов для выбранных переменных

Коэффициент	Переменные	Значения коэффициентов
b_0	Константа	14,678
b_1	Объем левого субкулюма, мм ³	-0,0171
b_2	Толщина правой энторинальной коры, мм	-2,4824
b_3	Фракция гипоинтенсивных очагов (объем очагов/ВЧО × 100)	-4,3096

С учетом значений коэффициентов для выбранных переменных из таблицы 7 формула принимает вид (2):

$$p = \frac{1}{1 + e^{-(14,678 - 0,017x_1 - 2,482x_2 - 4,310x_3)}}. \quad (2)$$

Определение варианта УКР осуществляется путем вычисления вероятности по данной формуле с подставлением значений признаков, включенных в модель, полученных при обследовании конкретного пациента. Вычисление может быть осуществлено с помощью калькулятора. Значение $p \geq 0,5$ позволяет отнести пациента к группе аУКР, а значение $p < 0,5$ — к псУКР.

Метод дифференциальной диагностики, основанный на бинарной логистической регрессии с использованием данных МР-морфометрии, позволяет отличать пациентов с аУКР от пациентов с псУКР с высокой чувствительностью (90%), специфичностью (80%) и точностью (85%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В настоящее время одной из перспективных научных задач в медицине является создание больших баз медицинских данных и разработка систем поддержки принятия врачебных решений (СППВР) для диагностики и лечения пациентов. Активно развиваются новые аналитические и диагностические решения на основе искусственного интеллекта и машинного обучения. Алгоритмы машинного

обучения способны анализировать большие базы данных, обнаруживать закономерности и классифицировать объекты, а также позволяют с высокой точностью прогнозировать результат, что имеет большое прикладное значение в медицине.

В соответствии с последними достижениями нейровизуализации мы попытались улучшить дифференциальную диагностику УКР, отойдя от общепринятой оценки гиппокампальной формации в целом и сосредоточив внимание на регионарной атрофии субполей гиппокампа. Одним из методов машинного обучения является бинарная логистическая регрессия, которую мы применили в ходе исследования для дифференциальной диагностики УКР различного генеза.

При анализе количественных показателей гиппокампальной формации наблюдались статистически значимые различия между группой аУКР и контрольной группой как по объему правой и левой гиппокампальной формации в целом, так и практически по всем субполям. Несмотря на значимые различия целого ряда количественных показателей между группами, наиболее значимым было снижение объемов обоих субкулюмов, что подтверждает результаты ряда исследований, указывающих на то, что эта структура является одним из наиболее важных биомаркеров прогноза конверсии здоровых пожилых людей и лиц с УКР в деменцию при БА. В группе аУКР выявлено значительное снижение объема и толщины энторинальной коры по сравнению со здоровыми лицами. Известно, что трофические изменения энторинальной коры выявляются уже на стадии субъективного когнитивного снижения, еще до атрофии самого гиппокампа, и рассматриваются некоторыми авторами как потенциальный биомаркер БА.

Основные отличия количественных показателей аУКР от псУКР были выявлены по субкулюмам и энторинальной коре, что позволяет предположить, что данные структуры являются более уязвимыми для нейродегенеративного процесса, чем для ишемии, вследствие раннего накопления нейрофибриллярных клубков при БА.

Полученные результаты позволили использовать вышеописанные структуры в качестве переменных для метода бинарной логистической регрессии и ROC-анализа и разработать модель дифференциальной лучевой диагностики аУКР и псУКР с использованием данных МР-морфометрии.

Литература

1. *Коберская Н. Н. и др.* Додементные когнитивные расстройства // Российский журнал гериатрической медицины. 2022; 1: 48–57.
2. *Ward A. et al.* Mild cognitive impairment: disparity of incidence and prevalence estimates // *Alzheimer's & Dementia*. 2012; 8 (1): 14–21.
3. *Sachdev P. et al.* Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // *Alzheimer disease and associated disorders*. 2014; 28 (3): 206.
4. *Petersen R. C. et al.* Practice guideline update summary: Mild cognitive impairment: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology // *Neurology*. 2018; 90 (3): 126–135.
5. *Behrman S., Valkanova V., Allan C. L.* Diagnosing and managing mild cognitive impairment // *The Practitioner*. 2017; 261 (1804): 17–20.

6. Боголепова А. Н. и др. Клинические рекомендации «Когнитивные расстройства у пациентов пожилого и старческого возраста» // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2021; 121 (10–13): 6–137.
7. Qiu Y. et al. Loss of integrity of corpus callosum white matter hyperintensity penumbra predicts cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment // Frontiers in Aging Neuroscience. 2021; 13: 605900.
8. Ананьева Н. И. и др. МРТ в уточнении внутренней структуры гиппокампа в норме и при ряде психических заболеваний // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 119 (5-2): 210–211.
9. Sun Y. et al. Hippocampal subfield alterations in schizophrenia and major depressive disorder: a systematic review and network meta-analysis of anatomic MRI studies // Journal of Psychiatry and Neuroscience. 2023; 48 (1): E34–E49.
10. Zeng Q. et al. Distinct atrophy pattern of hippocampal subfields in patients with progressive and stable mild cognitive impairment: a longitudinal MRI study // Journal of Alzheimer's Disease. 2021; 79 (1): 237–247.
11. Van Staaldin E. K., Zeineh M. M. Medial Temporal Lobe Anatomy // Neuroimaging Clinics. 2022; 32 (3): 475–489.
12. Wong F. C. C. et al. Cerebral small vessel disease influences hippocampal subfield atrophy in mild cognitive impairment // Translational Stroke Research. 2021; 12 (2): 284–292.
13. Gulyaeva N. V. Does the inability of CA1 area to respond to ischemia with early rapid adenosine release contribute to hippocampal vulnerability? An Editorial Highlight for «Spontaneous, transient adenosine release is not enhanced in the CA1 region of hippocampus during severe ischemia models» // Journal of Neurochemistry. 2021; 159 (5): 800–803.
14. Andrade-Talavera Y., Rodríguez-Moreno A. Kainate receptors in the CA2 region of the hippocampus // Neural regeneration research. 2023; 18 (2): 320–321.
15. Rao Y. L. et al. Hippocampus and its involvement in Alzheimer's disease: a review // 3 Biotech. 2022; 12 (2): 1–10.
16. Berron D. et al. A protocol for manual segmentation of medial temporal lobe subregions in 7 Tesla MRI // NeuroImage: Clinical. 2017; 15: 466–482.
17. Ананьева Н. И. и др. Выявление нейровизуализационных биомаркеров на ранней стадии болезни Альцгеймера // Сборник методических рекомендаций. Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева. 2018: 112–125.
18. Johnson K. A. et al. Brain imaging in Alzheimer disease // Cold Spring Harbor perspectives in medicine. 2012; 2 (4): a006213.
19. Незнанов Н. Г. и др. Нейровизуализация гиппокампа: роль в диагностике болезни Альцгеймера на ранней стадии // Обзорение психиатрии и медицинской психологии им. В. М. Бехтерева. 2019; 4: 3–11.
20. Стулов И. К. и др. Роль МР-морфометрии субполей гиппокампа в диагностике умеренных когнитивных расстройств различного генеза // Российский нейрохирургический журнал им. профессора А. Л. Поленова. 2022; 14 (2): 153–159.
21. Артемов М. В., Станжевский А. А. Применение магнитной резонансной морфометрии и позитронной эмиссионной томографии в диагностике болезни Альцгеймера // Визуализация в медицине. 2020; 2 (3): 22–27.
22. Spano M. et al. Brain PET Imaging: Approach to Cognitive Impairment and Dementia // PET clinics. 2023; 18 (1): 103–113.
23. Świetlik D., Białowąs J. Application of artificial neural networks to identify alzheimer's disease using cerebral perfusion SPECT data // International journal of environmental research and public health. 2019; 16 (7): 1303.

24. *Емелин А. Ю. и др.* Перфузия головного мозга у пациентов с болезнью Альцгеймера и смешанной деменцией // Известия Российской Военно-медицинской академии. 2020; 39 (S3-2): 70–73.
25. *Maxwell S.P., Cash M.K., Darvesh S.* Neuropathology and cholinesterase expression in the brains of octogenarians and older // *Chemico-Biological Interactions*. 2022; 364: 110065.
26. *Schuff N. et al.* MRI of hippocampal volume loss in early Alzheimer's disease in relation to ApoE genotype and biomarkers // *Brain*. 2009; 132 (4): 1067–1077.
27. *Dickerson B. C. et al.* MRI-derived entorhinal and hippocampal atrophy in incipient and very mild Alzheimer's disease // *Neurobiology of aging*. 2001; 22 (5): 747–754.
28. *Erickson K. I. et al.* Exercise training increases size of hippocampus and improves memory // *Proceedings of the national academy of sciences*. 2011; 108 (7): 3017–3022.
29. *Albert M. S. et al.* The diagnosis of mild cognitive impairment due to Alzheimer's disease: recommendations from the National Institute on Aging-Alzheimer's Association workgroups on diagnostic guidelines for Alzheimer's disease // *Alzheimer's & dementia*. 2011; 7 (3): 270–279.
30. *Scheltens P. et al.* Atrophy of medial temporal lobes on MRI in «probable» Alzheimer's disease and normal ageing: diagnostic value and neuropsychological correlates // *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*. 1992; 55 (10): 967–972.
31. *Khan W. et al.* Automated hippocampal subfield measures as predictors of conversion from mild cognitive impairment to Alzheimer's disease in two independent cohorts // *Brain topography*. 2015; 28 (5): 746–759.
32. *Jessen F. et al.* Volume reduction of the entorhinal cortex in subjective memory impairment // *Neurobiology of aging*. 2006; 27 (12): 1751–1756.
33. *Enkirch S. J. et al.* The ERICA score: an MR imaging-based visual scoring system for the assessment of entorhinal cortex atrophy in Alzheimer disease // *Radiology*. 2018; 288 (1): 226–333.
34. *Traschütz A. et al.* The entorhinal cortex atrophy score is diagnostic and prognostic in mild cognitive impairment // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2020; 75 (1): 99–108.
35. *Roberge X. et al.* Specificity of Entorhinal Atrophy MRI Scale in Predicting Alzheimer's Disease Conversion // *Canadian Journal of Neurological Sciences*. 2021: 1–3.
36. *Wardlaw J.M. et al.* Neuroimaging standards for research into small vessel disease and its contribution to ageing and neurodegeneration // *The Lancet Neurology*. 2013; 12 (8): 822–838.
37. *Poirier J., Derouesne C.* Cerebral lacunae. A proposed new classification // *Clinical Neuropathology*. 1984; 3 (6): 266.
38. *Poirier J., Derouesne C.* The concept of cerebral lacunae from 1838 to the present // *Revue neurologique*. 1985; 141 (1): 3–17.
39. *Fazekas F. et al.* MR signal abnormalities at 1.5 T in Alzheimer's dementia and normal aging // *American Journal of Neuroradiology*. 1987; 8 (3): 421–426.
40. *Sachdev P. et al.* Diagnostic criteria for vascular cognitive disorders: a VASCOG statement // *Alzheimer disease and associated disorders*. 2014; 28 (3): 206.
41. *Uetani H. et al.* Prevalence and topography of small hypointense foci suggesting microbleeds on 3T susceptibility-weighted imaging in various types of dementia // *American Journal of Neuroradiology*. 2013; 34 (5): 984–989.
42. *Huang J., Auchus A. P.* Diffusion tensor imaging of normal appearing white matter and its correlation with cognitive functioning in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease // *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2007; 1097 (1): 259–264.
43. *Magalhães T. N. C. et al.* Whole-brain DTI parameters associated with tau protein and hippocampal volume in Alzheimer's disease // *Brain and Behavior*. 2023: e2863.
44. *Qiu Y. et al.* Loss of integrity of corpus callosum white matter hyperintensity penumbra predicts cognitive decline in patients with subcortical vascular mild cognitive impairment // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2021; 13: 605900.

45. Acharya A. et al. White matter hyperintensities relate to basal ganglia functional connectivity and memory performance in aMCI and SVMCI // *Frontiers in Neuroscience*. 2019; 13: 1204.
46. Dunn C. J. et al. Deficits in episodic memory retrieval reveal impaired default mode network connectivity in amnesic mild cognitive impairment // *NeuroImage: Clinical*. 2014; 4: 473–480.
47. Tripathi M. et al. Biomarker-based prediction of progression to dementia: F-18 FDG-PET in amnesic MCI // *Neurology India*. 2019; 67 (5): 1310.
48. Caminiti S. P. et al. FDG-PET and CSF biomarker accuracy in prediction of conversion to different dementias in a large multicentre MCI cohort // *NeuroImage: Clinical*. 2018; 18: 167–177.
49. Valotassiou V. et al. Clinical evaluation of brain perfusion SPECT with Brodmann areas mapping in early diagnosis of Alzheimer's disease // *Journal of Alzheimer's Disease*. 2015; 47 (3): 773–785.
50. Yeo J. M. et al. Systematic review of the diagnostic utility of SPECT imaging in dementia // *European archives of psychiatry and clinical neuroscience*. 2013; 263 (7): 539–552.
51. Van Leemput K. et al. Automated segmentation of hippocampal subfields from ultra-high resolution in vivo MRI // *Hippocampus*. 2009; 19 (6): 549–557.
52. Wu J. et al. Multimodal magnetic resonance imaging reveals distinct sensitivity of hippocampal subfields in asymptomatic stage of Alzheimer's disease // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022: 933.
53. Tran T. T. et al. Lateral entorhinal cortex dysfunction in amnesic mild cognitive impairment // *Neurobiology of aging*. 2022; 112: 151–160.
54. He M. et al. Relationships Between Memory Impairments and Hippocampal Structure in Patients With Subcortical Ischemic Vascular Disease // *Frontiers in Aging Neuroscience*. 2022; 14.
55. Pin G. et al. Distinct hippocampal subfields atrophy in older people with vascular brain injuries // *Stroke*. 2021; 52 (5): 1741–1750.
56. Ten Brinke L. F. et al. Aerobic exercise increases hippocampal volume in older women with probable mild cognitive impairment: a 6-month randomised controlled trial // *British journal of sports medicine*. 2015; 49 (4): 248–254.
57. Erickson K. I. et al. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory // *Proceedings of the national academy of sciences*. 2011; 108 (7): 3017–3022.
58. Broadhouse K. M. et al. Hippocampal plasticity underpins long-term cognitive gains from resistance exercise in MCI // *NeuroImage: Clinical*. 2020; 25: 102182.
59. Kwak K. et al. Differential Role for hippocampal subfields in Alzheimer's disease progression revealed with deep learning // *Cerebral Cortex*. 2022; 32 (3): 467–478.
60. Izzo J. et al. The association between hippocampal subfield volumes in mild cognitive impairment and conversion to Alzheimer's disease // *Brain Research*. 2020; 1728: 146591.

Список сокращений

аУКР — амнестические умеренные когнитивные расстройства

БА — болезнь Альцгеймера

ВБМ — воксель-базированная морфометрия

ГИБВ — гиперинтенсивность белого вещества

ГМА — гипертоническая микроангиопатия

ГФ — гиппокампальная формация

ДТВ — диффузно-тензорная визуализация

КР — когнитивные расстройства

МРТ — магнитно-резонансная томография
НФК — нейрофибриллярные клубки
ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография
ПВБВ — перивентрикулярное белое вещество
ПВП — периваскулярные пространства
псУКР — подкорковые сосудистые умеренные когнитивные расстройства
ПЭТ — позитронно-эмиссионная томография
СКР — сосудистые когнитивные расстройства
СППВР — система поддержки принятия врачебных решений
ФА — фракционная анизотропия
ЦАА — церебральная амилоидная ангиопатия
ЦБМС — церебральная болезнь мелких сосудов
ЦМГ — церебральные микрогеморрагии
18F-ФДГ — 18 F-фтордезоксиглюкоза

Интегративная терапия постинсультных когнитивных нарушений

В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, С. А. Трофимова, Ю. В. Коцюбинская, Ю. В. Буряк,
В. А. Богачева, И. В. Фурсова, Л. А. Хубларова

ВВЕДЕНИЕ

Когнитивные (познавательные) функции — это наиболее сложные функции головного мозга, с помощью которых осуществляется процесс рационального познания мира.

- Они включают все способы работы с информацией: ее получение, распознавание, обработку, хранение и передачу.
- По данным диагностического и статистического руководства по психическим расстройствам DSM-V к основным когнитивным функциям относят: речь, праксис, гнозис, память, внимание, управляющие функции и социальный интеллект.
- Согласно классификации академика РАМН Н. Н. Яхно, предложенной в 2005 году, выделяют легкие, умеренные и тяжелые когнитивные расстройства.
- Легкие и умеренные нарушения объединены в группу недементных когнитивных расстройств.
- К тяжелым когнитивным расстройствам относят деменцию.
- Все три степени когнитивного дефицита, указанные выше, могут быть диагностированы у пациентов после перенесенного инсульта [1].
- Постинсультные когнитивные нарушения относятся к группе так называемых сосудистых когнитивных нарушений, при которых когнитивные расстройства обусловлены поражением головного мозга сосудистой этиологии.
- Термин «сосудистые когнитивные нарушения» (vascular cognitive impairment) был предложен В. Хачинским в 1994 г., поскольку долгое время внимание исследователей было приковано к *деменции* как к наиболее весомому, с клинической точки зрения, синдрому нарушения когнитивных функций.
- Термин «сосудистые когнитивные нарушения» более удачен, поскольку объединил в себе не только пациентов с различной степенью выраженности деменции, но и пациентов с когнитивными расстройствами, не достигающими до степени деменции.
- Термин «постинсультные когнитивные нарушения» подразумевает, что основным фактором формирования когнитивного дефицита является перенесенный инсульт.
- Под этим термином понимают любые когнитивные расстройства, любой степени тяжести, которые имеют установленную временную связь с инсультом: в первые 3 месяца после инсульта (ранние) или в более поздние сроки, но обычно не позднее года после инсульта (поздние).

- Именно временной трехмесячный интервал, согласно многим литературным источникам, лежит в основе диагностики и включен в критерии сосудистой деменции NINDS-AIREN (National Institute of Neurological Disorders and Stroke and Association Internationale pour la Recherche et l'Enseignement en Neurosciences) [2].
- По данным различных исследований, постинсультные когнитивные нарушения различной степени тяжести выявляются у 40–70% пациентов, перенесших инсульт, в среднем — примерно у половины пациентов (включая пациентов с легким инсультом) [3, 4].
- Распространенность деменции в первые 3–6 месяцев после инсульта колеблется от 5 до 32%, а спустя 12 месяцев — от 8 до 26% [5].
- Большинство исследований показывают, что наиболее высок риск развития деменции в первые 6 месяцев после инсульта [4].
- Вместе с тем когнитивный дефект после инсульта имеет несомненную тенденцию к восстановлению.
- Так, в отсутствие деменции нарушения памяти отмечаются у 23–55% больных в первые 3 месяца после инсульта, а к концу первого года снижаются до 11–31% [6].

Тем не менее повышенный риск возникновения деменции у лиц, перенесших инсульт, сохраняется по крайней мере в течение нескольких лет после инсульта.

- Среди общего числа лиц, перенесших инсульт, доля пациентов с деменцией составляла 7%, спустя 3 года — 10%, а после 25 лет — 48% [4, 7].
- Таким образом, в 5-летней перспективе риск развития деменции у лиц, перенесших инсульт, оказывается примерно в 4–5 раз выше, чем в общей популяции.

Этиология. Факторы риска

Все факторы риска развития постинсультных КН можно разделить на 2 группы:

- **Факторы, не связанные с инсультом:** возраст, пол, уровень образования, вредные привычки, ожирение, гиподинамия, депрессия, наличие АГ, атеросклероза магистральных сосудов головного мозга, ИМ в анамнезе, ФП, хроническая сердечная недостаточность (ХСН), сахарный диабет, гиперхолестеринемия, высокий уровень гомоцистеина, предшествующее инсульту когнитивное снижение, поражения церебральных сосудов при ревматических заболеваниях и васкулитах иной этиологии, патологии свертывающей или противосвертывающей системы крови, амилоидной ангиопатии, врожденных сосудистых аномалиях, наследственной артериопатии (например, ЦАДАСИЛ — церебральной аутосомно-доминантной артериопатии с субкортикальными инфарктами и лейкоэнцефалопатией) и иных заболеваниях сердечно-сосудистой системы.

- **Факторы, обусловленные самим инсультом:**

- наличие ОНМК в анамнезе,
- локализация очага ишемии,
- объем очага поражения,
- тяжесть перенесенного инсульта,
- патогенетический подтип инсульта.

Патогенетические варианты сосудистых когнитивных нарушений

Выделяют 6 основных патогенетических вариантов сосудистых когнитивных нарушений:

1. Когнитивные нарушения вследствие инфарктов в «стратегических зонах» головного мозга.
2. Когнитивные нарушения вследствие геморрагического инсульта.
3. СКР вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга.
4. «Подкорковый вариант» сосудистых когнитивных нарушений.
5. Когнитивные расстройства вследствие гипоперфузии головного мозга.
6. Комбинированные формы сосудистых когнитивных нарушений.

1. Когнитивные нарушения вследствие инфарктов в «стратегических зонах» головного мозга:

- в этом случае СКР может развиваться в результате единичного инфаркта мозга, иногда даже небольшого по объему, который локализуется в стратегически важной для когнитивной деятельности зоне;
- наиболее часто когнитивные нарушения развиваются при поражении зрительных бугров, полосатых тел, префронтальной лобной коры, зоны стыка височно-теменно-затылочных долей головного мозга левого полушария;
- при этом когнитивные и другие нервно-психические расстройства возникают остро, а затем могут сохраняться частично или полностью регрессируют, как это происходит с другими очаговыми неврологическими симптомами при инсультах.

2. Когнитивные нарушения вследствие геморрагического инсульта:

- аналогичны первому варианту, но связаны не с ишемическим, а с геморрагическим инсультом.

3. Когнитивные нарушения вследствие мультиинфарктного поражения головного мозга:

- развиваются в результате повторных эпизодов острого нарушения мозгового кровообращения по ишемическому типу корково-подкорковой локализации;
- наиболее частыми причинами мультиинфарктного поражения являются тромбоз или эмболия церебральных сосудов, в результате которых происходит вовлечение в зону инфарктов участков, важных для когнитивной

деятельности, а также при суммарном накоплении достаточно больших по объему очагов;

- течение данного варианта когнитивных нарушений, включая сосудистую деменцию, характеризуется периодами стационарного состояния когнитивных функций и эпизодами ухудшения, которые связаны с инсультами или клинически не инсультными формами церебральной дисциркуляции.

4. «Подкорковый вариант» — наиболее распространенный патогенетический вариант сосудистых КР:

- в его основе лежит церебральная микроангиопатия с преимущественным поражением конечных сосудов малого калибра, кровоснабжающих подкорковые базальные ганглии и глубинные отделы белого вещества головного мозга;
- для обозначения этой формы используется также термин «болезнь малых сосудов»;
- подкорковые базальные ганглии тесно связаны с лобными долями головного мозга и их сосудистое поражение вызывает вторичную дисфункцию лобных долей, играющую ведущую роль в формировании основных когнитивных нарушений;
- характерно постепенно прогрессирующее течение или ступенеобразное нарастание тяжести дефекта.

5. Когнитивные расстройства вследствие гипоперфузии головного мозга:

- в результате нарушений системной гемодинамики падает церебральная перфузия в целом;
- причинами острой гипоперфузии могут стать острая сердечная недостаточность, уменьшение объема циркулирующей крови, выраженное и длительное снижение артериального давления и т. д.;
- в этих случаях формируются множественные инфаркты мозга на границах между сосудистыми бассейнами в так называемых «водораздельных зонах» (зонах смежного кровоснабжения, терминальных зонах);
- характеризуются острым развитием когнитивных нарушений, качественные особенности и тяжесть которых зависят от локализации и степени поражения головного мозга.

6. Комбинированные формы СКР. Развиваются в результате одновременного воздействия нескольких из перечисленных патогенетических факторов:

- повторных ишемических и/или геморрагических инсультов;
- церебральной гипоперфузии;
- хронической недостаточности кровоснабжения головного мозга;
- к примеру, данный вариант может развиваться у пациентов, страдающих артериальной гипертензией с эпизодами гипотензии на фоне неадекватной гипотензивной терапии;

- в этом случае, помимо гипертонической церебральной микроангиопатии, патогенетическую роль играют эпизоды падения артериального давления, которые будут приводить к гипоперфузии в зонах терминального кровоснабжения.

Патоморфологические изменения

- Основные патогенетические механизмы сосудистых когнитивных расстройств представлены:
 - острым нарушением мозгового кровообращения;
 - хронической недостаточностью кровоснабжения головного мозга (дисциркуляторная энцефалопатия) [8].
- Результатом таких нарушений являются постишемические или постгеморрагические кисты, так называемые «немые» инфаркты или реже — кровоизлияния.
- Постишемические изменения носят характер лакун, небольших по размеру (не более 10–15 мм в диаметре) кист, которые локализуются в глубинных отделах головного мозга: подкорковых базальных ганглиях, внутренней капсуле, белом веществе.
- Характерны патологические изменения белого вещества:
 - «лейкоареоз» (от греч. leuko — белое вещество, araiosis — разрежение), который на начальных стадиях формируется вокруг желудочков головного мозга (перивентрикулярный лейкоареоз), в дальнейшем — может формироваться вблизи корковых отделов (субкортикальный лейкоареоз);
 - микроинфаркты — небольшие (менее 1 мм) визуально неопределяемые участки ишемии в виде кист или зон неполного инфаркта, обнаруживаемые только при посмертном микроскопическом изучении;
 - микрокровоизлияния — как проявление церебральной микроангиопатии;
 - поверхностный гемосидероз — линейные отложения гемосидерина в субарахноидальном пространстве, мягкой мозговой оболочке и поверхностных слоях коры головного мозга.

Характеристика когнитивных нарушений

- Когнитивные нарушения любой степени выраженности, от минимальной когнитивной недостаточности до грубого распада психической деятельности — деменции, встречаются у больных в разные сроки после перенесенного инсульта.
- Ранние постинсультные когнитивные нарушения — выявляются в первые 3 месяца после инсульта.
- Поздние постинсультные когнитивные нарушения — выявляются обычно не позднее 1 года после инсульта.
- **По степени тяжести когнитивных нарушений различают:**
 - Легкие когнитивные расстройства.

- Умеренные когнитивные расстройства.
- Тяжелые когнитивные расстройства.
- **Легкие когнитивные нарушения** — это расстройство, которое включает в себя отдельные не постоянные когнитивные симптомы, которые могут наблюдаться при переутомлении, в зависимости от возраста и образования человека, но недостаточно значительные и не вызывающие каких-либо трудностей на работе, в быту или социальной жизни и не привлекающие к себе внимания окружающих.
 - Характерны жалобы пациента на снижение памяти или умственной работоспособности, высказанные самостоятельно или при активном расспросе.
 - Нарушения в основном нейродинамического характера, выявленные при нейропсихологическом исследовании.
- Нормальное общее состояние интеллекта.
- Отсутствие нарушений активности в повседневной жизни.
- Отсутствие когнитивных нарушений по результатам скрининговых шкал деменции — результат краткой шкалы психического статуса MMSE не менее 28 баллов.
- Отсутствие синдрома умеренных когнитивных нарушений и деменции.
- **Умеренные когнитивные нарушения** — недостаточность одной или нескольких когнитивных функций, выходящие за пределы возрастной нормы, не ограничивают повседневную активность, не лишают пациента независимости и самостоятельности.
 - Когнитивные расстройства фиксируют по жалобам пациента и/или окружающих лиц.
 - Приобретенное недавнее снижение когнитивных функций по сравнению с прошлым уровнем.
 - Объективные указания когнитивных нарушений по данным нейропсихологического исследования.
 - Отсутствуют выраженные нарушения повседневной активности.
 - Имеются трудности в сложных видах деятельности.
 - Сохранность когнитивных функций в целом.
 - Результат краткой шкалы психического статуса MMSE не менее 24 баллов.
 - Оценка по клинической рейтинговой шкале деменции составляет 0,5 балла.
 - Отсутствие деменции.
- **Тяжелые когнитивные нарушения или деменция** — это утрата когнитивных способностей, приводящая к значительным затруднениям в повседневной жизни, частичной или полной утрате независимости и самостоятельности.
- **Деменция** (от латинского de — прекращение, mentis — разум) — это клинический синдром с широким спектром проявлений: когнитивных, психо-

логических, поведенческих, соматических, вызванный болезнями или повреждением головного мозга.

Диагноз деменции правомерен при наличии следующих признаков:

- нарушение памяти (слухоречевой, зрительной и двигательной), вначале на события ближайшего прошлого, а затем и на отдаленные события;
- страдают все виды памяти: о событиях жизни («эпизодическая память»), автоматизированные навыки произвольной деятельности («процедурная память»), общие представления об окружающем («семантическая память»);
- страдают речевая функция и визуально-пространственные навыки;
- расстройства пространственной ориентации;
- нарушение узнавания лиц (агнозия на лица), предметов (предметная агнозия), звуков (звуковая агнозия), нарушение ориентировки на местности, по часам, по географической карте (оптико-пространственная агнозия); игнорирует часть тела (не моет или не обувает одну ногу — соматоагнозия);
- нарушение способности к усвоению нового материала;
- затруднение в припоминании ранее усвоенной информации;
- обеднение речи существительными, нарушение понимания вначале сложных, а затем и простых логико-грамматических конструкций и даже слов при чтении и разговоре.

Нарушается одна из следующих функций: праксис, гнозис, речь, исполнительные функции, так называемый синдром «три-А»: афазия, агнозия, апраксия:

Афазия — разного рода нарушения уже сформировавшейся речи.

Апраксия (буквально «бездеятельность») — затруднения при выполнении целенаправленных действий.

Агнозия — разнообразные нарушения восприятия при сохранности сознания и чувствительности.

- Теряется способность к абстрагированию и обобщению, мышление становится предметным, объяснение значения абстрактных понятий становится недоступным.
- Нарушается эмоциональный контроль или изменяется социальное поведение (эмоциональная лабильность, раздражительность, апатия, повышенная тревожность, асоциальное поведение).
- Нарушается способность к выработке суждений, мышления, планирования, организации и переработке информации.
- Имеются объективные указания деменции по данным нейропсихологического исследования.

По мере прогрессирования заболевания часто развивается очаговая неврологическая симптоматика:

- повышение глубоких сухожильных рефлексов;
- разгибательные подошвенные ответные реакции;
- нарушения походки;

- слабость мышц конечностей;
- гемиплегия;
- псевдобульбарный синдром с патологическими смехом и плачем;
- другие признаки экстрапирамидных нарушений;
- афазии.

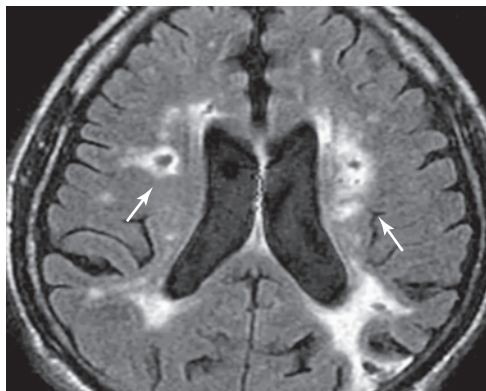
Диагностика постинсультных когнитивных нарушений

Для диагностики тяжелых когнитивных расстройств наиболее целесообразным является комплексный клиничко-психоневрологический подход к обследованию пациентов, который включает в себя оценку неврологических симптомов, психического статуса, инструментальные и нейровизуализационные методы, патопсихологический и нейропсихологический методы.

К методам нейровизуализации в первую очередь относят:

- магнитно-резонансную томографию (МРТ);
- компьютерную томографию (КТ);
- однофотонную эмиссионную КТ;
- позитронно-эмиссионную томографию.

При оценке результатов КТ и МРТ у пожилых пациентов следует учитывать очаговые изменения вещества мозга, диффузные изменения белого вещества полушарий головного мозга (лейкоареоз), степень атрофии головного мозга, которая проявляется расширением желудочковой системы и щелей субарахноидального пространства полушарий головного мозга и возрастные инволюционные изменения головного мозга.



На МРТ признаки множественных очаговых поражений головного мозга, как корковые (теменно-затылочная область), так и поражения белого вещества, и признаки гидроцефалии

- **Клиничко-психологический метод** по значимости получаемой информации относится к одному из наиболее важных методов исследования, он позволяет с помощью беседы, наблюдения, сбора психологического анамнеза

жизни и болезни, анализа поведения и продуктов деятельности человека получить данные о характере переживаний, поведении, особенностях личности, значимых аспектах его субъективной жизненной истории и системы отношений, семейной ситуации.

- ✓ По наблюдению за больным оценивается его контактность, отношение к обследованию, проявление личностных характеристик, волевой сферы, особенности речи, понятливость, эмоциональное состояние, особенности моторики, общее описание нейродинамики (до проведения специальных проб).
 - ✓ В первые дни после перенесенного инсульта для оценки когнитивных способностей следует использовать наиболее простые нейропсихологические методики, такие как мини-ког, краткая шкала оценки психического статуса, монреальская когнитивная шкала.
 - ✓ Использование более сложных методик нецелесообразно, т. к. на их результат может негативно повлиять состояние эмоционального стресса, вызванного переживанием случившегося.
 - ✓ В то же время результат тестирования на 2–4-й день по краткой шкале оценки психического статуса является надежным предиктором оценки когнитивного статуса с помощью более сложных методик в конце первого месяца после инсульта.
- **Сбор жалоб и анамнеза** должен включать в себя следующие блоки информации:
 - ✓ наследственность, перенесенные заболевания (для исключения вторичного характера когнитивных нарушений соматических, инфекционных заболеваний);
 - ✓ начальные проявления болезни и динамика их развития;
 - ✓ уровень образования и характер профессиональной деятельности, среда развития, интересы и увлечения (что особенно важно для получения представления о преморбидном уровне интеллектуального развития при оценке степени когнитивного снижения);
 - ✓ семейно-супружеские отношения, особенности взаимодействия больного с ближайшим окружением вне семьи;
 - ✓ наиболее тяжелые события жизни (психические травмы, стрессы) и реакция на них;
 - ✓ уровень сохранности бытовых и/или профессиональных навыков;
 - ✓ особенности эмоционального состояния, нарушения сна, аппетита, уровень общей активности личности;
 - ✓ состояние познавательных функций;
 - ✓ состояние сенсорных функций: зрения и слуха, снижение которых может существенно исказить результаты патопсихологического и нейропсихологического тестирования, что требует должного подбора методик исследования и коррекции условий проведения обследования, способа предъявления методик;

- ✓ вредные привычки (например, алкоголизм может быть причиной когнитивных, аффективных и поведенческих нарушений);
- ✓ традиционно в диагностике когнитивных нарушений используются достаточно известные патопсихологические не стандартизированные (качественные) методы, направленные на исследование особенностей функционирования основных психических процессов, уровня выраженности и специфики их нарушений (мышления, внимания, оперативной, кратковременной и долговременной памяти, модальностно-специфических видов памяти, умственной работоспособности, продуктивности психической деятельности, нейродинамики, истощаемости процессов).
- **Наиболее широко в диагностике когнитивного дефицита используются следующие методы и пробы:**
 - ✓ для изучения работоспособности и состояния внимания, изучения скорости протекания процессов — таблицы Шульте, Крепелина, «Отсчитывание», корректурные пробы;
 - ✓ для исследования процессов памяти — пробы на запоминание (субтест Векслера «Повторение цифр», «10 слов»);
 - ✓ для анализа особенностей аналитико-синтетической деятельности, словесно-логического и наглядно-действенного мышления — «Классификация» (в модификации Л. С. Выготского и Б. В. Зейгарник), «Исключение лишнего», «Простые аналогии», «Сложные аналогии», «Понимание переносного смысла пословиц и метафор», «Пиктограмма», «Объяснение сюжетных картин», «Последовательность картинок»;
 - ✓ шкала Векслера для измерения интеллекта взрослых (Wechsler Adult Intelligence Scale, WAIS, 1955), позволяющая получить количественные показатели уровня интеллектуального развития (коэффициент интеллекта — IQ): показатели вербального IQ, невербального IQ и полного IQ в соответствии с классификацией, в результате чего формулируется заключение об уровне интеллектуального развития больного в сопоставлении с нормативными данными, коррекцией на возраст и в стандартных терминах («хорошая норма», «средняя норма», «низкая норма», «пограничная зона», «умственный дефект»);
 - ✓ различные индексы тестовых методик (WAIS, шкала памяти Векслера, тест Рейвена, тест зрительной ретенции Бентона и др.) — для диагностики органических поражений мозга, дифференциации симптомов общемозгового и локального поражений мозга, отличия органической патологии от сходных по клиническим проявлениям нарушений познавательной деятельности при других заболеваниях.

Лечение постинсультных когнитивных нарушений.

Общие подходы

- В настоящий момент отсутствуют данные масштабных контролируемых исследований, которые бы доказывали способность какого-то метода лечения предупреждать, сдерживать или снижать прогрессирование постинсультных когнитивных нарушений, как и нет четких принципов профилактики данных нарушений.
- Однако нет сомнений в том, что предупреждение дальнейшего повреждения мозга, прежде всего повторного инсульта, имеет ключевое значение.
- Следовательно, терапия больных с постинсультными когнитивными расстройствами всегда должна быть комбинированной, складываясь из профилактики повторного инсульта и специфической терапии когнитивных расстройств.
- Ведущую роль в предупреждении повторного инсульта играет коррекция сосудистых факторов риска.
- Тактика ведения больных должна быть ориентирована на контроль за артериальным давлением, уровнем сахара в крови, приемом антитромботических средств и статинов.
- Существенную роль играет отказ от курения и злоупотребления алкоголем, дозированная физическая нагрузка, поддержание социальной (физической и психической) активности, средиземноморская диета.
- Обнаружение при доплеровском исследовании сосудов гемодинамически значимого стеноза магистральных артерий головы требует хирургической коррекции.
- Лечение сопутствующих эмоционально-аффективных расстройств может способствовать уменьшению когнитивных нарушений.

Терапия легких и умеренных когнитивных расстройств

Для улучшения когнитивных функций применяют широкий спектр ноотропных препаратов, которые можно разделить на четыре группы:

1. Препараты, воздействующие на отдельные нейротрансмиттерные системы.
2. Препараты с нейротрофическим действием.
3. Препараты с нейрометаболическим действием.
4. Препараты с вазоактивным действием.

Средства, влияющие на нейротрансмиттерные системы:

- В лечении постинсультных когнитивных нарушений одно из ведущих мест занимают препараты, модулирующие деятельность церебральных нейротрансмиттерных систем, препараты специфической терапии когнитивных нарушений.
- К ним относятся ингибиторы антихолинэстеразы, замедляющие процесс распада ацетилхолина.
- Их применение основано на хорошо известных фактах о роли ацетилхолинергической медиации в процессах памяти и внимания.

- К представителям данной группы относят: ипидакрин, ривастигмин, галантамин, донепезил.

Доноры предшественников ацетилхолина:

- Препараты данной группы оказывают опосредованное влияние холинергической системы на дофаминергическую, ГАМКергическую и глутаматергическую медиаторные системы, обеспечивая нейрометаболический и нейропротективный эффект в отношении спонтанной активности, эмоционального поведения, памяти и волевых актов.
- К препаратам данной группы можно отнести: холина альфосцерат, цитиколин.
 - ✓ Цитиколин — участвует в биосинтезе мембранных фосфолипидов нейронов мозга фосфатидилхолина и ацетилхолина, способствует восстановлению поврежденных мембран клеток, ингибирует действие фосфолипаз, препятствуя избыточному образованию свободных радикалов, а также предотвращает гибель клеток, воздействуя на механизмы апоптоза.
 - ✓ Дозировка цитиколина 1000 мг в сутки в течение 3–4 недель в/в, затем по 500–2000 мг/сутки внутрь (5–10 мл 1–2 раза/сутки или 1 пакетик (1000 мг) 1–2 раза/сутки). Доза и длительность лечения зависят от тяжести симптомов заболевания.
 - ✓ Холина альфосцерат — действует на синаптическую, в т. ч. холинергическую, передачу нервного импульса (нейротрансмиссию), пластичность нейронной мембраны и функцию рецепторов. Усиливает метаболические процессы и активирует структуры ретикулярной формации головного мозга. Оказывает профилактическое и корректирующее действие на факторы инволюционного психоорганического синдрома, такие как изменение фосфолипидного состава мембран нейронов и снижение холинергической активности.
 - ✓ Дозировка холина альфосцерат — 1000 мг внутривенно или внутримышечно (4 мл) № 10–15, затем по 1 флакону 600 мг (7 мл) 2 раза в сутки, внутрь до еды, запивая водой. Продолжительность терапии 3–6 месяцев. Или по 1 капсуле 400 мг — 2–3 раза в сутки, длительностью от 1 до 3 месяцев.

Нейрометаболическая терапия

- Основная цель — воздействие на обратимые изменения нейронов, препятствие дальнейшему повреждению нервных клеток, стимуляция нейрональных метаболических процессов, активация у пациента собственных репаративных процессов в ткани головного мозга [9–11].

С этой целью используют следующие группы препаратов:

- ✓ пептидэргические — депротеинизированный гемодериват крови телят, омберацетам, гидролизат мозга свиньи, полипептиды коры головного мозга скота и др.;
- ✓ производные пирролидона — пирацетам, фонтурацитам, прамирацетам, анирацетам и др.;

- ✓ производные ГАМК — аминифенилмасляная кислота, гамма-аминомасляная кислота;
- ✓ аминокислоты — глицин;
- ✓ препараты другой химической структуры — пиритинол;
- ✓ производные винкамина, алкалоида растений рода Барвинок — винпоцетин;
- ✓ препараты разных групп с антиоксидантной и антигипоксантаминой активностью — витамин Е, инозин + никотинамид + рибофлавин + янтарная кислота, этилметилгидроксипиридина сукцинат и др.;
- ✓ фитопрепараты — гингко двулопастного листьев экстракт.

Базисная терапия постинсультной деменции

Базисная симптоматическая терапия постинсультной деменции включает два класса лекарственных препаратов:

- ✓ ингибиторы ацетилхолинэстеразы — галантамин, ривастигмин, донепезил. В основе их действия лежит коррекция холинергического дефицита, связанного с поражением центральных холинергических структур;
- ✓ антагонисты NMDA-рецепторов — мемантин. Механизм действия препаратов данной группы основан на прямой селективной блокаде патологически возбужденных NMDA-рецепторов с уменьшением выраженности феномена эксайтотоксичности и соответственно замедлением апоптоза и некроза.

Препарат	Начальная доза	Поддерживающая доза	Максимальная доза
Галантамин в таблетках	4 мг — 2 раза в сутки	1-й месяц — 4 мг два раза в сутки; 2-й месяц — 8 мг два раза в сутки; 3-й месяц и далее — 12 мг два раза в сутки	12 мг два раза в сутки
Галантамин в капсулах	8 мг один раз в сутки	1-й месяц — 8 мг один раз в сутки; 2-й месяц — 16 мг один раз в сутки; 3-й месяц и далее — 24 мг один раз в сутки	24 мг один раз в сутки
Ривастигмин в капсулах или растворе	1,5 мг два раза в сутки	1-й месяц — 1,5 мг два раза в сутки; 2-й месяц — 3 мг два раза в сутки; 3-й месяц — 4,5 мг два раза в сутки; 4-й месяц и далее — 6 мг два раза в сутки	6 мг два раза в сутки
Ривастигмин пластырь	4,6 мг один раз в сутки	1-й месяц — 4,6 мг один раз в сутки; 2-й месяц — 9,5 мг один раз в сутки; 3-й месяц и далее — 13,3 мг один раз в сутки	13,3 мг один раз в сутки
Донепезил	5 мг один раз в сутки	1-й месяц — 5 мг один раз в сутки; 2-й месяц и далее — 10 мг один раз в сутки	10 мг один раз в сутки

Препарат	Начальная доза	Поддерживающая доза	Максимальная доза
Мемантин	5 мг один раз в сутки	1-я неделя — 5 мг однократно; 2-я неделя — 10 мг однократно; 3-я неделя — 15 мг однократно; 4-я неделя и далее — 20 мг в сутки	20–30 мг в сутки

Интегративный подход в лечении постинсультных когнитивных нарушений

Понятие «интегративный» переводится с латинского языка как «восстановление», «целое» (от лат. *integrum* — целое; лат. *integratio* — восстановление, восполнение).

Интегративный подход — это такой подход, при котором врач в своей работе не является сторонником какого-то одного терапевтического подхода, а использует идеи, методы, теоретические положения из самых разных подходов.

Понятие об интегративной медицине

- Интегративной называют медицину, которая сочетает в себе традиционные подходы к лечению и альтернативные методы. Это синтез и взаимопроникновение богатств знаний, накопленных в рамках узкоспециализированной (аллопатической или ортодоксальной) современной модели организации оказания медицинской помощи и холистических (комплексных) моделей диагностики и лечения альтернативной (традиционной) медицины.
- Иначе интегративный подход называют комплементарным, то есть дополняющим основное лечение и являющийся персонализированным для каждого конкретного пациента.
- Интегративная медицина делает акцент на отношениях между врачом и пациентом и основана на модели сосредоточения внимания на здоровье и хорошем самочувствии, а не на модели болезни.
- Интегративная медицина ставит перед собой цель разработки новых эффективных и менее затратных подходов к диагностике и лечению больного с учетом опыта традиционной (египетской, греческой, китайской, индотибетской, арабской, славянской) медицины и возможностей современных технологий.

Понятие о персонализированном подходе

Персонализированная медицина — быстро развивающаяся область здравоохранения, основанная на интегрированном, координированном и индивидуальном для каждого пациента подходе к анализу возникновения и течения заболевания, включающая в себя разработку персонализированных средств лечения на основе геномики, тестирования на предрасположенность к болезням, профилактику, объединение диагностики с лечением и мониторинг лечения (из выступления министра здравоохранения РФ В. И. Скворцовой в Государственной думе, 2016).

Персонализируя уход за каждым человеком, интегративная медицина не только лечит симптомы, но и устраняет причины заболевания, включая биологические, психосоциальные, экологические и поведенческие факторы, а также обеспечивает профилактику. Другими словами, интегративная медицина предлагает персонализированный подход для каждого пациента.

Интегративная терапия

- Также в лечении больных с когнитивными расстройствами наиболее оправдано включение психотерапии в комплексные мультидисциплинарные программы лечения и реабилитации.
- На сегодняшний день целесообразно применение отдельных видов психотерапии и психологического воздействия:
 - ✓ индивидуальная психотерапия с учетом общего состояния больного, степени выраженности когнитивных и эмоционально-волевых нарушений;
 - ✓ психорелаксирующий тренинг осуществляется для повышения эмоционально-волевой активизации больного, динамичного включения в систему самообслуживания, повышения мотивации, формирования заинтересованности в реабилитационных мероприятиях;
 - ✓ на всех этапах заболевания, как стационарно, так и амбулаторно, медикаментозная терапия должна быть дополнена массажем, остеопатическими техниками, физиотерапевтическими процедурами, БОС, ЛФК, применением препаратов гомеопатической и антигомтоксической терапии. Эти методы привлекательны большой широтой биорегулирующего действия, отсутствием побочных реакций, возможностью достижения модулирующего эффекта;
 - ✓ большое значение имеют чтение вслух, письмо, рисование и другие занятия, стимулирующие речевые и когнитивные функции;
 - ✓ несомненно, важна и необходима социальная помощь больным.

Роль и значение интегративной медицины для медицинской общественности

- Применение принципов интегративной медицины позволяет разработать новые технологии диагностики, лечения и профилактики полиморбидной (сочетанной) патологии.
- Формируется новая модель комплексного взаимодействия между представителями узких специальностей. Возможность сотрудничества психиатров, психотерапевтов и психологов с интернистами, сближение специалистов различного профиля (в т. ч. представителей альтернативной медицины — гомеопатов, остеопатов и др.) в рамках методологии интегративного подхода к лечению современных заболеваний.
- «Проблемные» больные или лица с полиморбидной патологией находят «свое» лечебное и реабилитационное учреждение.

Литература

1. *Gorelick P. B., Scuteri A., Black S. E. et al.* Vascular contributions to cognitive impairment and dementia: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association // *Stroke*. 2011; 42 (9): 2672–2713.
2. *Гудкова В. В., Мешкова К. С., Стаховская Л. В.* Нарушение когнитивных функций после инсульта и пути их восстановления // *Лечебное дело*. 2014; 4: 31–34.
3. *Henon H., Durieu I., Guerois D. et al.* Poststroke dementia: incidence and relationship to prestroke cognitive decline // *Neurology*. 2001; 57: 1216–1222.
4. *Leys D., Henon H., Mackowiak-Cordoliani M. A., Pasquier F.* Poststroke dementia // *Lancet Neurol*. 2005: 752–759.
5. *Rasquin S. M., Lodder J., Ponds R. W. et al.* Cognitive functioning after stroke: a one-year follow-up study // *Dement. Geriatr. Cogn. Disord*. 2004; 18: 138–144.
6. *Schneider J. A., Wilson R. S., Bienias J. L. et al.* Cerebral infarcts and the likelihood of dementia from Alzheimer disease pathology // *Neurology*. 2004; 62: 1148–1155.
7. *Desmond D. W., Moroney J. T., Paik M. C. et al.* Frequency and clinical determinants of dementia after ischemic stroke // *Neurology*. 2000; 56: 1124–1131.
8. *Локшина А. Б., Захаров В. В.* Легкие и умеренные когнитивные расстройства при дисциркуляторной энцефалопатии // *Неврологический журнал*. 2006; 11 (Приложение 1): 57–63.
9. *Парфенов В. А.* Цитиколин в лечении ишемического инсульта и сосудистых когнитивных нарушений // *Неврология, нейропсихиатрия, психосоматика*. 2009; 1 (3–4): 69–74.
10. *Захаров В. В., Вахнина Н. В.* Лечение сосудистых когнитивных нарушений // *Эффективная фармакотерапия* // *Неврология*. 2016; 1 (1).
11. *Тяжелников А., Осмаева З., Камчатнов П., Чугунова А.* Нейрометаболические препараты в комплексной терапии хронических цереброваскулярных заболеваний // *Врач*. 2018; (11): 59–63.

Лечение постуральных деформаций при болезни Паркинсона

В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, И. В. Фурсова, Ю. В. Коцюбинская,
С. А. Трофимова, Ю. В. Буряк

ВВЕДЕНИЕ

Постуральные деформации дистонического характера при болезни Паркинсона

Болезнь Паркинсона (БП) — это второе по распространенности нейродегенеративное заболевание людей пожилого возраста после болезни Альцгеймера [20]. У лиц старше 70 лет заболеваемость БП достигает 55 на 100 000 человек в год, а у лиц старше 85 лет — 220–304 на 100 000 в год [4]. По данным мировой статистики, распространенность БП в общей популяции значительно варьирует от 16,9 на 100 000 населения в Японии до 257 случаев в странах Западной Европы (среди лиц всех возрастов) [10]. У лиц старше 70 лет заболеваемость БП достигает 55 на 100 000 человек в год, а у лиц старше 85 лет — 220–304 на 100 000 в год [5]. По данным различных исследователей, мужчины болеют БП несколько чаще, чем женщины. Соотношение заболеваемости у мужчин и женщин варьирует от 1,1 до 2,1, составляя в среднем 1,46 случая [36]. После 70 лет различия в частоте заболеваемости между мужчинами и женщинами снижаются [3].

По мере прогрессирования БП расширяется спектр клинических проявлений болезни. Одним из осложнений заболевания являются постуральные деформации дистонического характера. Согласно литературным данным, около трети пациентов имеют деформацию конечностей, шеи или туловища [12]. У пациентов с БП часто формируются патологические позы. Наиболее часто встречающийся тип деформации — классическая сгорбленная поза (т.н. «поза просителя»), наклон туловища вперед со сгибанием нижних конечностей в тазобедренных и коленных суставах и «округлением» плеч [24]. У части больных выраженность патологической позы или положений позвоночника достигает значительной степени, что может доставлять пациентам больше страданий, чем симптомы основного заболевания. Наиболее часто встречаются следующие виды деформации дистонического характера: камптокормия, синдром «пизанской башни», дистония конечностей (стриарные деформации), цервикальная дистония. У части больных выраженность патологической позы и/или деформаций достигает значительной степени, что может доставлять пациентам больше страданий, чем симптомы основного заболевания [25].

Камптокормия — это нарушение позы, проявляющееся значительным произвольным наклоном туловища вперед. Наклон может возникать в поясничном и/или грудном отделе позвоночника [24], составляет не менее 45 градусов, появляется и нарастает при стоянии и ходьбе, исчезает или уменьшается в положении лежа [12, 13, 38]. Дебют камптокормии описывается на разных стадиях заболевания, однако в литературе встречаются описания клинических случаев, в которых

туловищная деформация появлялась на ранних стадиях болезни, когда остальные симптомы паркинсонизма не были еще ярко выражены [31, 33], или даже как первый симптом, до развития моторных нарушений [16, 17]. Формируется камптокормия при БП обычно в течение года и более, хотя имеются наблюдения развития камптокормии даже в течение нескольких недель [16, 18].

Синдром «пизанской башни» — это нарушение позы, проявляющееся в произвольном выраженном боковом изгибе туловища, который может сочетаться с ротацией позвонков [37]. Некоторые авторы при формулировке определения для этого состояния уточняют, что угол наклона туловища в сторону должен быть не менее 15 градусов, может усиливаться при ходьбе и уменьшаться или исчезать в положении лежа. Также это состояние может сопровождаться болью и нарушением функции позвоночника, но не должно быть связано с какими-либо механическими ограничениями для движения туловища, например дегенеративными заболеваниями позвоночника [20]. Другие авторы допускают степень наклона более 10 градусов, который полностью нивелируется при пассивной мобилизации или в положении лежа [25].

Цервикальная дистония — это локальная форма мышечной дистонии, характеризующаяся произвольными сокращениями мышц шеи с формированием патологических поз головы и шеи. В зависимости от вынужденного положения головы различают:

- а) тортиколлис — ротация подбородка к плечу;
- б) антеколлис — насильственный наклон головы вниз;
- в) латероколлис — наклон головы к плечу;
- г) ретроколлис — запрокидывание головы назад.

При БП наиболее часто встречается наклон головы вперед (антеколлис — *drooped head*), однако возможны и другие формы цервикальной дистонии — формирование ретро- и латероколлиса [27].

Дистонии конечностей — стриарные деформации. Термины «стриарная рука» и «стриарная стопа» были впервые использованы J. M. Charcot (1877) и J. Purves-Stewart (1898) при описании деформаций дистальных отделов конечностей у пациентов с БП. Несмотря на то, что термин «стриарные деформации» стал широко применяться, он не совсем точен, т. к. подразумевает неспецифическое поражение стриатума, хотя существует мало доказательств того, что повреждения стриатума травматического или сосудистого характера являются причиной данных деформаций [17]. Кроме того, данный термин не учитывает случаи экстрастриарных повреждений, которые могут привести к развитию подобных деформаций. Распространенность деформации конечностей составляет около 10% [21], однако эту цифру можно считать достаточно условной, т. к. имеются значительные сложности с верификацией этих состояний, их дифференциальной диагностикой от других псевдодистонических нарушений, таких как ревматоидный артрит, контрактура Дюпюитрена, болезнь де Кервена [12, 28, 35].

Патогенез постуральных нарушений при БП не вполне ясен. Существует точка зрения, что основой этого феномена являются исключительно миопатические

изменения [32]. По мнению других авторов, постуральные деформации при БП — это одна из форм вторичной дистонии [30]. Причем в отличие от первичной дистонии при БП не обнаруживается значительная гипертрофия заинтересованных мышц [26]. Также встречаются работы, в которых обсуждается возможность сочетания этих двух состояний у одного больного [40] с доказанными дистоническими и миопатическими изменениями. Также следует отметить, что нет достоверных исследований о связи данных нарушений с возрастом и полом пациентов, как и с длительностью основного заболевания, а возникающие постуральные деформации скорее объясняются генами-кандидатами [39].

Постуральные деформации оказывают выраженное влияние на жизнь пациентов, ухудшая их соматическое, неврологическое и психологическое состояние. Они испытывают трудности в бытовом самообслуживании — им сложно осуществлять гигиенические процедуры, готовить пищу, одеваться, что существенно ухудшает их функциональное состояние.

Современные терапевтические рекомендации лечения вторичных дистоний при БП рекомендуют начинать с коррекции противопаркинсонической терапии, которая, к сожалению, мало эффективна [14]. Далее, реализуя дофаминэргическую стратегию, рекомендованы в качестве корректоров антихолинергические средства и даже нейролептики (клозапин) [15]. Однако эффективность и этих методов оставляет желать лучшего, наряду со снижением нежелательных явлений. Влияние противопаркинсонических препаратов на степень выраженности дистонии в конечностях при БП очень вариабельно у различных пациентов; леводопа и антихолинергические средства могут давать улучшение в некоторых случаях [19], вместе с тем существуют литературные свидетельства провокации или увеличения выраженности дистонии на фоне приема некоторых агонистов дофаминовых рецепторов [34]. Антихолинергическая терапия, баклофен, бензодиазепины также могут применяться с некоторой эффективностью при лечении стриарной стопы у пациентов с БП [23].

По аналогии с первичными дистониями в литературе накапливается все больше данных об эффективности ботулинического токсина. По данным Van den Bergh и соавт. (1995), эффективность такого лечения при блефароспазме достигает 79%, а при синдроме Мейжа — 53%, при ЦД до 85% [6]. Также в современной литературе есть публикации об эффективности применения инъекций ботулотоксина для коррекции туловищных деформация при БП [18].

Проводимые работы показали, что ботулотоксин как периферический миорелаксант осуществляет прямое ингибирование на уровне мионеврального и мотонейронального холинергического синапсов. Клинический эффект проявляется снижением мышечного тонуса и уменьшением боли. Вместе с тем ботулинический токсин типа А, модулируя афферентный вход из дистоничных мышц, воздействует на корковую пластичность, позволяя рассматривать данное лечение как патогенетическое [6]. Европейская федерация неврологических обществ (European Federation of Neurological Societies, EFNS) рекомендовала ботулотоксин для лечения дистоний как препарат первой линии, класс рекомендации А [1].

К настоящему времени накоплен существенный опыт эффективного проведения ботулинотерапии. Инъекции проводятся 2–4 раза в год, в зависимости от выраженности клинических проявлений. По данным литературы, при достаточной квалификации специалиста количество нежелательных явлений не велико и не носит драматический характер [22]. Для повышения надежности и результативности ботулинотерапии процедуру рекомендовано проводить под контролем электромиографии, ультразвукового исследования или компьютерной томографии [7].

Таким образом, применение ботулотоксина на сегодняшний день является приоритетным в коррекции вторичных дистоний, но в ряде случаев требующим уточнения методики, доз препарата и мышц-мишеней.

Общая характеристика клинических наблюдений

В результате обследования на базе Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» из 400 человек — мужчины и женщины в возрасте от 40 до 85 лет с установленным диагнозом «болезнь Паркинсона» (на основе критериев Банка головного мозга Общества болезни Паркинсона Великобритании) с дрожательной и акинетико-ригидной формами — было выделено 134 пациента, в клинической картине которых отмечалось наличие постуральных деформаций шеи, туловища или конечностей.

Все 134 пациента с постуральными деформациями были разделены на 4 группы:

1-я — с камптокормией. Численность данной группы составила 46 чел. в возрасте от 62 до 80 лет; мужчины — 20 (43%), женщины — 26 (57%). Клиническая картина у данных пациентов, помимо характерных для БП симптомов, включала в себя произвольный наклон туловища вперед в поясничном или грудопоясничном отделе, не связанный со стойкими деформациями позвоночника, появляющийся или усиливающийся в вертикальном положении и при ходьбе, уменьшающийся или исчезающий в горизонтальном положении. Угол наклона в среднем составил $58,15 \pm 12,8$ градуса. У 13% пациентов наклон отмечался даже в положении сидя, у 46% — возникал сразу после вставания, у 22% — после прохождения дистанции около 50 м, у 19% — после значительного времени стояния или ходьбы. У 87% пациентов наблюдалась пояснично-крестцовая форма камптокормии, у 13% — грудопоясничная. У 57% пациентов камптокормия носила изолированный характер, у остальных — отмечалось сочетание с незначительным наклоном в сторону.

2-я — с синдромом «пизанской башни». Численность данной группы составила 42 чел. в возрасте от 44 до 77 лет; мужчины — 17 (40%), женщины — 25 (60%). Клиническая картина у данных пациентов, помимо характерных для БП симптомов, включала в себя произвольный боковой наклон туловища в сторону, не связанный со стойкими деформациями позвоночника. Угол наклона в среднем

составил $23,1 \pm 4,1$ градуса. У 72% отмечался наклон туловища вправо, у 28% — влево.

3-я — с цервикальной дистонией. Численность данной группы составила 18 чел. в возрасте от 56 до 76 лет; мужчины — 12 (67%), женщины — 6 (33). Клиническая картина, помимо характерных для БП симптомов, включала в себя патологическое положение головы, шеи и плеч, не связанное со стойкими деформациями позвоночника. По виду цервикальной дистонии пациенты распределялись следующим образом: 44% отмечали наклон головы вперед (антеколлис), 33% — наклон головы назад (ретроколлис), 23% — наклон/поворот головы в сторону (тортилатероколлис).

4-я — с деформациями конечностей. Численность данной группы составила 28 чел. в возрасте от 43 до 80 лет; мужчины — 8 (29%), женщины — 20 (71%). Клиническая картина, помимо характерных для БП симптомов, включала в себя патологическую установку дистальных отделов конечностей, не связанную со стойкими изменениями суставов. По виду дистонии пациенты распределялись следующим образом: 43% — дистония руки, 39% — дистония ноги; 18% — сочетание двух этих состояний.

В качестве группы сравнения выступили пациенты с верифицированным диагнозом «болезнь Паркинсона» без постуральных деформаций — 32 чел.

Основные методы обследования

Методики обследования функционального состояния пациентов: 1) Унифицированная рейтинговая шкала оценки БП (Unified Parkinson's Disease Rating Scale, UPDRS) [29] (Приложение); 2) Шкала повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда (Fahn S., Elton R. L., 1987) (Приложение 2); 3) опросник камптокормии Марграфа (Nils G. et al., 2010) (Приложение 3); 4) визуальная аналоговая шкала боли (ВАШ).

Описание выбранного метода симптоматического лечения пациентов с БП

Лечение стриарных деформаций является сложной задачей. Влияние противопаркинсонических препаратов на степень выраженности дистонии очень вариably у разных пациентов; леводопа и антихолинергические средства в некоторых случаях могут давать улучшение. Антихолинергическая терапия, баклофен, бензодиазепины также могут применяться с некоторой эффективностью при лечении «стриарной стопы» у пациентов с БП. Одним из перспективных методов лечения данной патологии является использование ботулотоксина [40]. Выбор мышц-мишеней оптимально определять с использованием электромиографии. На сегодняшний день введение ботулотоксина является наиболее эффективным методом лечения фокальных дистоний [2, 7, 8], в том числе и при БП. Этот метод выгодно отличается от всех других медикаментозных и немедикаментозных спо-

собов лечения: клинический эффект достигается в 85–90% случаев и продолжается 2–3 и более месяцев. Иногда наблюдаются более длительные ремиссии с последующим рецидивом в менее выраженной форме, требующей повторного введения препарата, но в меньшей дозе. Риск возникновения побочных проявлений (частичный птоз, диплопия, дисфагия, нарушения зрения) невелик; к тому же все они носят транзиторный характер. Перед введением токсина путем осмотра, пальпации или с помощью ЭМГ выявляют мышцы, наиболее активно участвующие в дистоническом спазме. Однако, несмотря на некоторый положительный опыт в этой области, работ, посвященных применению ботулотоксина для лечения постуральных деформаций при БП, мало и требуется дальнейшее изучение этого вопроса для уточнения доз и мышц-мишеней.

Для определения эффективности лечения каждая группа пациентов с постуральными деформациями путем случайной выборки была разделена на 2 подгруппы — основную (пациенты, получавшие инъекции ботулотоксина в сочетании с физиолечением) и дополнительную (пациенты, у которых использовались только физиотерапевтические методики). Схема инъекций и доза ботулотоксина были подобраны индивидуально (60–300 ЕД ботулинического токсина типа А — Incobotulinum toxin A) с учетом участвующих в дистоническом паттерне мышц. Физическая реабилитация включала в себя массаж, электростимуляцию и ЛФК и проводилась всем пациентам.

Проведение инъекций ботулотоксина в заинтересованные мышцы-мишени и разработка последующего комплекса реабилитационных мероприятий — для пациентов основных подгрупп. Все пациенты дополнительных подгрупп получали идентичные физиотерапевтические процедуры, включавшие в себя массаж, миостимуляцию, лечебную физкультуру. Курс включал 10 процедур.

Динамика клинических показателей пациентов с постуральными нарушениями при болезни Паркинсона

Пациенты с *камптокормией* методом случайной выборки были разделены на 2 подгруппы: пациенты, получавшие лечение в виде инъекций ботулотоксина и физиотерапию (30 чел.), и пациенты, в лечении которых использовались только физиотерапевтические методики (16 чел.). После проведенной терапии у пациентов подгруппы К1 отмечалось уменьшение угла наклона на 48% ($p < 0,01$) и времени, в течение которого наблюдалась камптокормия. Также снизилась потребность в использовании вспомогательных средств. По шкале повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда в подгруппе К1 отмечалась достоверная положительная динамика ($p < 0,001$); в подгруппе К2 динамика была статистически незначимой. По опроснику UPDRS в подгруппе 1 фиксировалось статистически значимое улучшение по всем шкалам (табл. 1): «мышление» ($p < 0,01$), «повседневная активность» ($p < 0,001$), «двигательная активность» ($p < 0,001$), «общий балл UPDRS» (динамика составила 4,26 балла) ($p < 0,001$) — пациенты стали испытывать меньше сложностей в осуществлении повседневной деятельности, отметили

улучшение ходьбы и осанки, тогда как в подгруппе К2 изменения были статистически незначимыми.

Таблица 1

Значения шкал UPDRS в подгруппе К1 в динамике лечения

Шкала UPDRS	Полученные результаты			
	До лечения	После лечения	t-критерий Стьюдента	Достоверность различий
Мышление	4,80 ± 1,81	4,53 ± 1,80	2,8044	p < 0,01
Повседневная активность	20,43 ± 5,35	18,53 ± 5,56	10,4610	p < 0,001
Двигательные нарушения	51,40 ± 9,14	49,30 ± 9,04	8,3750	p < 0,001
Общий балл	76,63 ± 14,73	72,37 ± 14,91	10,9592	p < 0,001

По опроснику камптокормии Маргрфа в подгруппе К1 угол наклона до лечения в среднем составлял 58,7 градуса, при этом у 17 человек (57%) отмечалась 2-я степень наклона (от 30 до 59 градусов); у 13 (43%) — 3-я степень наклона (от 60 до 89 градусов). У 5 человек (16,7%) наклон отмечался даже в положении сидя; у 13 (43,3%) — возникал сразу после вставания; у 6 (20%) — после прохождения дистанции около 50 метров; у 6 (20%) — после значительного времени стояния или ходьбы (средняя дистанция, после которой возникал наклон туловища, составляла 350 метров). У 26 человек (87%) отмечалась пояснично-крестцовая форма камптокормии; у 4 (13%) — груднопоясничная. У 15 пациентов (50%) камптокормия носила изолированный характер, у второй половины — отмечалось сочетание с боковым наклоном; при этом у 4 человек (27% от общего числа пациентов этой группы) наклон был левосторонний, у 11 (37% от общего числа пациентов этой подгруппы) — правосторонний. 22 человека (73% опрошенных) отмечали наличие у них камптокормии в течение всего дня; 7 (23%) — несколько часов в течение дня; 1 человек (4%) — только в вечернее время и/или при значительной усталости. По шкале «повседневная активность» данного опросника среднее значение составило 8 баллов. 19 человек (63%) использовали вспомогательные приспособления во время ходьбы.

В подгруппе К2 угол наклона до лечения в среднем составил 57,19 градуса, при этом у 11 человек (69%) отмечалась 2-я степень наклона (от 30 до 59 градусов); у 5 (31%) — 3-я степень наклона (от 60 до 89 градусов). У 1 человека (6%) наклон отмечался даже в положении сидя; у 8 человек (50%) — возникал сразу после вставания; у 4 (25%) — после прохождения дистанции около 50 метров; у 3 (19%) — после значительного времени стояния или ходьбы (средняя дистанция, после которой возникал наклон туловища, составила 383 метра). У 14 человек

(88%) отмечалась пояснично-крестцовая форма камптокормии; у 2 (12%) — груднопоясничная. У 7 пациентов (44%) камптокормия носила изолированный характер, у 9 (56%) — отмечалось сочетание с боковым наклоном; при этом у 4 человек (25% от общего числа пациентов этой подгруппы) наклон был левосторонний, у 5 (31% от общего числа пациентов данной группы) — правосторонний. 12 человек (75% опрошенных) отмечали наличие у них камптокормии в течение всего дня; 4 человека (25%) — несколько часов в течение дня. По шкале ограничения повседневной активности данного опросника среднее значение составило 7 баллов. 9 человек (56%) использовали вспомогательные приспособления во время ходьбы.

После лечения в подгруппе K1 угол наклона (рис. 1) в среднем составлял 40,03 градуса, динамика по этому показателю была статистически значимой ($p < 0,001$).

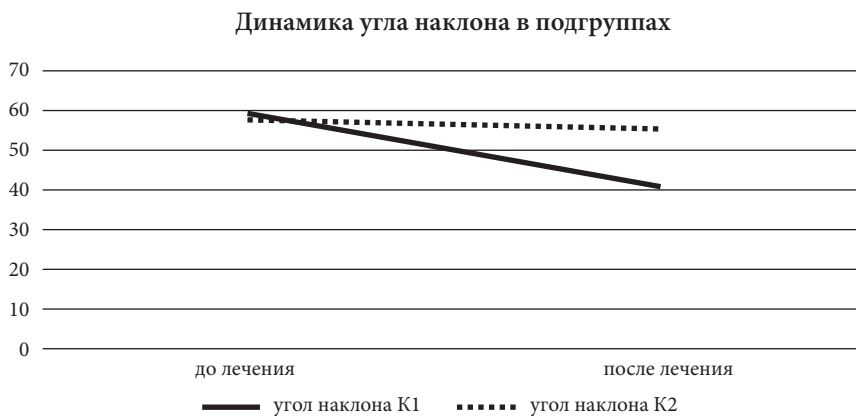


Рис. 1. Динамика угла наклона в подгруппах K1 и K2

Изменилось распределение по градациям степеней наклона: у 10 человек (33%) отмечалась 1-я степень наклона (от 0 до 29 градусов); у 19 (63%) — 2-я степень (от 30 до 59 градусов); у 1 человека (4%) — 3-я степень наклона (от 60 до 89 градусов), причем изменения были достоверно значимыми ($p < 0,001$). Изменилось распределение степени выраженности камптокормии в зависимости от положения тела. Так, в положении сидя наклон отмечался только у одного человека (4%); у 9 человек (30%) возникал сразу после вставания; у 11 (36%) — после прохождения дистанции около 50 метров; у 9 (30%) — после значительного времени стояния или ходьбы (средняя дистанция, после которой возникал наклон туловища, составила 475 метров) — изменения были статистически значимыми ($p < 0,001$). Также уменьшилось время, в течение которого наблюдалась камптокормия. Количество человек, отмечающих у себя наличие камптокормии в течение всего дня, уменьшилось до 16 (53%); 13 человек (43%) отмечали наличие камптокормии в течение нескольких часов в течение дня; 1 человек (4%) — только в вечернее время и/или при значительной усталости. Также наблюдалась положительная динамика в степени влияния камптокормии на повседневную активность — сред-

нее значение по этой шкале составило 6 баллов ($p < 0,001$). Уменьшилось количество нуждающихся в использовании вспомогательных устройств — 13 человек (37%); динамика составила 30% ($p < 0,01$).

После проведения реабилитационных мероприятий в подгруппе К2 наблюдалось незначительное уменьшение угла наклона (динамика составила 2,19 градуса). Отмечалась некоторая положительная динамика по возникновению камптокормии в зависимости от положения тела — так, количество человек, у которых наклон возникал сразу после вставания, уменьшилось с 50 до 38%, однако эти изменения были статистически незначимы. Также наблюдалась некоторая положительная динамика по распределению времени существования камптокормии в течение дня — так, количество человек, у которых камптокормия существовала в течение всего дня, уменьшилось с 75 до 63%, однако эти изменения были статистически незначимы. По влиянию камптокормии на повседневную деятельность динамика составила 0,2 балла, что было существенно меньше, чем в подгруппе К1.

После проведенного лечения пациенты обеих подгрупп отмечали уменьшение болевых ощущений в спине, в подгруппе 1 изменения были более выраженными. Также в подгруппе 1 отмечалось уменьшение выраженности постуральных нарушений ($p < 0,001$), что снижало риски падений. Изменения по этому показателю среди пациентов подгруппы 2 были статистически незначимыми.

Таким образом, у пациентов обеих подгрупп был отмечен положительный эффект от проведенной терапии, однако пациенты подгруппы с использованием ботулотоксина продемонстрировали динамику по значительно большему спектру показателей.

Пациенты с синдромом «пизанской башни» методом случайной выборки были разделены на 2 подгруппы: пациенты, получавшие лечение в виде инъекций ботулотоксина и физиотерапию (27 чел.), и группа пациентов, в лечении которых использовались только физиотерапевтические методики (15 чел.). После лечения у пациентов из подгруппы ПБ1 отмечалось уменьшение угла наклона в среднем на 50% ($p < 0,001$). У пациентов этой подгруппы также фиксировалась положительная динамика по шкале повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда ($p < 0,05$). По опроснику UPDRS у пациентов подгруппы 1 было выявлено улучшение ($p < 0,001$) по шкалам «повседневная активность», «двигательные нарушения», «общий балл UPDRS» — пациенты легче осуществляли гигиенические процедуры, им было проще одеться; они отмечали улучшение ходьбы и осанки, тогда как в подгруппе ПБ2 по опроснику UPDRS наблюдалось улучшение по шкалам «повседневная активность», «общий балл UPDRS» (динамика составила 3,63 балла) ($p < 0,01$). Также пациенты обеих подгрупп отмечали уменьшение боли в спине ($p < 0,001$). При оценке постуральных нарушений была выявлена положительная динамика у пациентов подгруппы ПБ1 ($p < 0,001$), а у пациентов подгруппы ПБ2 изменения были незначительными. При оценке качества жизни после лечения отмечалась положительная динамика в обеих подгруппах, но у пациентов подгруппы ПБ1 она была более выраженной — у пациентов увеличилась мобильность, они стали активнее в социальном плане (табл. 2).

Динамика по шкале UPDRS в подгруппе ПБ1

Шкала UPDRS	Полученные результаты			
	До лечения	После лечения	Значения t-критерия Стьюдента	Достоверность различий
Мышление	3,93 ± 1,47	3,93 ± 1,47	—	нет различий
Повседневная активность	15,56 ± 3,51	13,67 ± 3,68	12,2589	p < 0,001
Двигательные нарушения	35,63 ± 7,48	33,89 ± 7,36	9,1903	p < 0,001
Общий балл	55,11 ± 10,68	51,48 ± 10,81	14,1338	p < 0,001

В подгруппе ПБ2 по опроснику UPDRS отмечалось статистически значимое (p < 0,01) улучшение по шкалам «повседневная активность», «общий балл UPDRS» (табл. 3).

Динамика по шкале UPDRS в подгруппе ПБ2

Шкала UPDRS	Полученные результаты			
	До лечения	После лечения	Значения t-критерия Стьюдента	Достоверность различий
Мышление	4,20 ± 0,68	4,20 ± 0,68	—	нет различий
Повседневная активность	15,40 ± 3,07	14,87 ± 3,09	3,2278	p < 0,01
Двигательные нарушения	36,93 ± 6,20	36,73 ± 5,95	1,3817	p > 0,05
Общий балл	56,53 ± 7,32	55,80 ± 7,44	3,2139	p < 0,01

Таким образом, статистически значимое улучшение по шкалам «повседневная активность» и «общий балл UPDRS» отмечалось в обеих подгруппах, но в подгруппе с использованием ботулотоксина динамика была более выраженной. По опроснику UPDRS в подгруппе ПБ1 отмечалось статистически значимое (p < 0,001) улучшение по шкалам «повседневная активность», «двигательные нарушения», «общий балл UPDRS».

До лечения угол наклона в подгруппе ПБ1 в среднем составлял 22,59 ± 3,76 градуса; 7 человек (26%) имели левосторонний наклон; 20 (74%) — правосторонний.

У 8 человек (30%) наклон сопровождался сколиотической деформацией позвоночника. В подгруппе ПБ2 угол наклона до лечения в среднем составлял $24 \pm 4,71$ градуса; 7 человек (46%) имели левосторонний наклон; 8 (54%) — правосторонний. У 3 человек (30%) наклон сопровождался сколиотической деформацией позвоночника. После лечения угол наклона в подгруппе ПБ1 в среднем составил $11,30 \pm 5,48$ градуса ($p < 0,001$); в подгруппе ПБ2 — $23 \pm 4,93$ градуса; динамика была статистически незначимой (рис. 2).

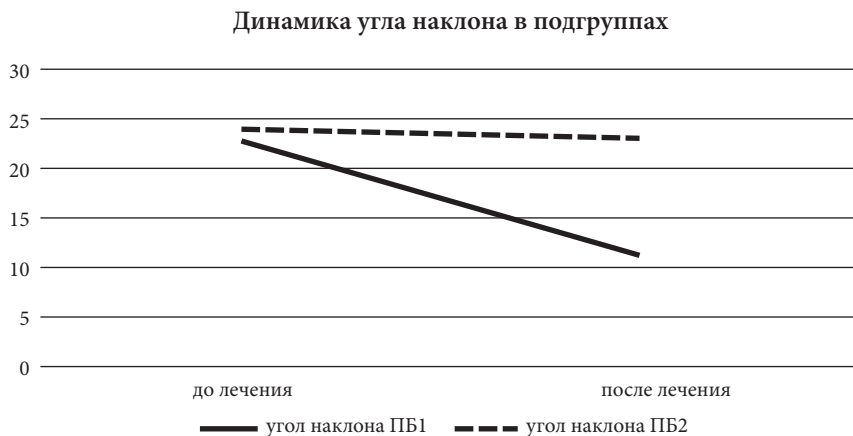


Рис. 2. Динамика угла наклона в подгруппах ПБ1 и ПБ2

В подгруппе ПБ1 26% пациентов не отмечали болевых ощущений в спине — средняя интенсивность боли до лечения составляла $2,22 \pm 1,48$ балла по шкале ВАШ. В подгруппе ПБ2 13% пациентов не отмечали болевых ощущений в спине — средняя интенсивность боли до лечения составляла $2,13 \pm 1,46$ балла по шкале ВАШ. После лечения в подгруппе ПБ1 среднее значение по этой шкале составило $0,89 \pm 0,97$ балла ($p < 0,001$); в подгруппе ПБ2 — $1,47 \pm 1,19$ балла ($p < 0,001$).

Пациенты с *дистонией конечностей* методом случайной выборки были также разделены на 2 подгруппы: пациенты, получавшие лечение в виде инъекций ботулотоксина и физиолечение (17 чел.), и пациенты, в лечении которых использовались только физиотерапевтические методики (11 чел.). После лечения у пациентов подгруппы 1 отмечалась положительная динамика по шкале повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда ($p < 0,05$). По опроснику UPDRS у пациентов из подгруппы 1 было выявлено улучшение по шкалам «мышление» ($p < 0,05$), «повседневная активность» ($p < 0,01$), «двигательные нарушения» ($p < 0,001$), «общий балл UPDRS» (динамика составила 2,89 балла) ($p < 0,001$) — пациенты стали испытывать меньше затруднений при проведении гигиенических мероприятий, ощутили улучшение ходьбы и осанки; в подгруппе 2 не наблюдалось статистически значимого улучшения ни по одной шкале. Пациенты из подгруппы 1 также отмечали уменьшение боли в спине ($p < 0,001$). При оценке постуральных нарушений фиксировалась положительная динамика у пациентов из подгруппы 1

($p < 0,01$), тогда как у пациентов подгруппы 2 изменения были незначительными. При оценке качества жизни после лечения у пациентов подгруппы 1 положительная динамика отмечалась по шкалам «мобильность» ($p < 0,001$), «повседневная активность» ($p < 0,01$), «телесный дискомфорт» ($p < 0,001$), «общее качество жизни» ($p < 0,01$) — пациентам стало легче перемещаться по дому и в общественных местах; в подгруппе 2 положительная динамика отмечалась по шкале «эмоциональное благополучие» ($p < 0,05$).

По опроснику UPDRS в подгруппе ДК1 отмечалось статистически значимое улучшение по всем шкалам: «мышление», «повседневная активность», «двигательные нарушения», «общий балл UPDRS» (табл. 4). Наиболее существенные изменения наблюдались по шкалам UPDRS «повседневная активность» ($p < 0,01$); «двигательные нарушения» ($p < 0,001$); «общий балл UPDRS» ($p < 0,001$).

Таблица 4

Динамика по шкалам UPDRS в подгруппе ДК1

Шкала UPDRS	Полученные результаты			
	До лечения	После лечения	Значения t-критерия Стьюдента	Достоверность различий
Мышление	4,00 ± 1,62	3,76 ± 1,52	2,2188	$p < 0,05$
Повседневная активность	19,24 ± 3,73	18,12 ± 4,11	3,1722	$p < 0,01$
Двигательные нарушения	38,41 ± 7,06	36,88 ± 7,17	4,3109	$p < 0,001$
Общий балл	61,65 ± 10,14	58,76 ± 10,59	6,1491	$p < 0,001$

В то же время в подгруппе ДК2 по опроснику UPDRS не отмечалось статистически значимого улучшения ни по одной из представленных шкал (табл. 5).

Таблица 5

Динамика по шкалам UPDRS в подгруппе ДК2

Шкала UPDRS	Полученные результаты	
	До лечения	После лечения
Мышление	4,18 ± 1,33	4,18 ± 1,33
Повседневная активность	19 ± 3,92	18,55 ± 3,50
Двигательные нарушения	40,73 ± 7,36	40,09 ± 7,13
Общий балл	63,91 ± 11,91	62,82 ± 11,25

При анализе боли в подгруппе ДК1 41% пациентов не отмечали болевых ощущений в пораженных конечностях, причем большая часть их имели дистонию верхней конечности. Средняя интенсивность боли до лечения у остальных пациентов составила $1,47 \pm 1,55$ балла по шкале ВАШ; после лечения средний балл по этой шкале составил $0,12 \pm 0,33$ ($p < 0,001$). В подгруппе ДК2 36% паци-

ентов не отмечали болевых ощущений в дистонических конечностях; средняя интенсивность боли до лечения составила $1,64 \pm 1,63$ балла по шкале ВАШ; после лечения средний балл составил $1,36 \pm 1,43$; динамика — статистически незначимая.

Пациенты с *цервикальной дистонией* методом случайной выборки были разделены на 2 подгруппы: пациенты, получавшие лечение в виде инъекций ботулотоксина и физиотерапию (10 чел.), и пациенты, в лечении которых использовались только физиотерапевтические методики (8 чел.). После проведенного курса лечения у пациентов подгруппы ЦД1 была получена положительная динамика по всем разделам ($p < 0,05$) — уменьшилась степень наклона или поворота, выраженность болевых ощущений, пациентам стало легче осуществлять бытовое самообслуживание, читать, смотреть телевизор, водить машину, они стали более социально активными, тогда как у пациентов из подгруппы ЦД2 динамика была статистически незначимой. По данным опросника UPDRS в подгруппе 1 отмечалось улучшение по шкалам «повседневная активность», «двигательные нарушения», «общий балл UPDRS» (динамика составила 3,8 балла) ($p < 0,01$) — пациенты стали испытывать меньше затруднений при проведении гигиенических мероприятий; ощущали улучшение ходьбы и осанки; также эти пациенты отмечали уменьшение боли ($p < 0,05$). Динамика у пациентов из подгруппы ЦД2 была статистически незначимой. У пациентов подгруппы ЦД1 также уменьшилась выраженность постуральных нарушений ($p < 0,001$), тогда как динамика в подгруппе ЦД2 была статистически незначимой. При оценке качества жизни после лечения у пациентов в подгруппе 1 положительная динамика отмечалась по шкалам «мобильность», «телесный дискомфорт», «общее качество жизни» ($p < 0,01$) — пациентам стало легче перемещаться по дому и в общественных местах, тогда как статистически достоверных изменений в подгруппе ЦД2 не было выявлено. По опроснику самостигматизации после проведенного лечения у пациентов из подгруппы ЦД1 отмечалась положительная динамика по блокам: «я» ($p < 0,001$), «окружающая среда», «работа» ($p < 0,01$), «неблизкое окружение», «сексуальные отношения» ($p < 0,05$) — пациенты стали испытывать меньше переживаний по поводу наличия у них постуральной деформации; уменьшились трудности, испытываемые ими в трудовой деятельности, они стали активнее проводить досуг, в подгруппе ЦД2 статистически значимых изменений не наблюдалось.

По опроснику UPDRS в подгруппе ЦД1 отмечалось статистически значимое улучшение по шкалам «повседневная активность» ($p < 0,01$), «двигательные нарушения» ($p < 0,001$), «общий балл UPDRS» ($p < 0,001$) (табл. 6). Пациенты легче осуществляли гигиенические процедуры, им было проще одеться, они отмечали улучшение ходьбы и осанки.

В подгруппе пациентов с ЦД1 средняя интенсивность боли до лечения составляла $2,4 \pm 2,46$ балла по шкале ВАШ; после лечения средний балл по этой шкале составил $0,6 \pm 0,7$ ($p < 0,05$). В подгруппе ЦД2 средняя интенсивность боли до лечения составляла $2,38 \pm 2,2$ балла по шкале ВАШ; после лечения средний балл составил $1,75 \pm 0,46$; динамика была статистически незначимой.

Динамика по шкалам UPDRS в подгруппе ЦД1

Шкала UPDRS	Полученные результаты			
	До лечения	После лечения	Значение t-критерия Стьюдента	Достоверность различий
Мышление	4,20 ± 1,69	4,40 ± 1,96	-0,3273	p > 0,05
Повседневная активность	19,40 ± 6,48	17,50 ± 5,82	3,9428	p < 0,01
Двигательные нарушения	38,4 ± 9,09	36,3 ± 9,42	4,8462	p < 0,001
Общий балл	62,0 ± 15,31	58,20 ± 15,87	4,5932	p < 0,001

В подгруппе ЦД2 по опроснику UPDRS динамика была статистически незначимой (табл. 7).

Динамика по шкалам UPDRS в подгруппе ЦД2

Шкала UPDRS	Полученные результаты	
	До лечения	После лечения
Мышление	3,88 ± 1,36	4,0 ± 1,85
Повседневная активность	19,5 ± 6,07	19,38 ± 6,48
Двигательные нарушения	38,37 ± 5,73	38,13 ± 6,24
Общий балл	61,75 ± 10,85	61,50 ± 12,14

При оценке постуральных нарушений в подгруппе ЦД1 до лечения были получены следующие результаты: по шкале Берга средний балл составил $30,9 \pm 4,82$; после лечения — $33,5 \pm 5,38$ ($p < 0,001$); по тесту TUG до лечения — $18,4 \pm 3,41$ секунды, после лечения — $16 \pm 2,94$ секунды ($p < 0,001$). В подгруппе ЦД2 по шкале Берга средний балл до лечения составил $29,88 \pm 5,46$; после лечения — $29,5 \pm 5,2$; динамика была статистически незначимой; по тесту TUG до лечения — $19,13 \pm 3,27$ секунды, после лечения — $18,86 \pm 3,2$ секунды; динамика была статистически незначимой.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Постуральные деформации у пациентов при БП оказывают выраженное влияние на жизнь пациентов, ухудшая их соматическое, неврологическое и психологическое состояние [27], и являются самостоятельным дезадаптирующим фактором, в связи с чем необходимо проводить дополнительные диагностические мероприятия для верификации выраженности этих состояний и подбора терапевтических методик.

Современная стратегия лечения постуральных деформаций при болезни Паркинсона предполагает коррекцию основного противопаркинсонического лечения, назначение клозапина, использование ортопедических пособий, однако эффективность этих мероприятий часто бывает недостаточной. Одним из перспективных методов коррекции как дистонической установки, так и болезненности при ней является применение ботулинического токсина типа А [29, 31].

Пациентам с постуральными деформациями при болезни Паркинсона рекомендовано проведение комплексной терапии, включающей в себя инъекции ботулинического токсина с последующей физической реабилитацией. В комплексе реабилитационных мероприятий для пациентов с болезнью Паркинсона, имеющих постуральные деформации, рекомендовано привлекать специалистов смежных областей (психологов, психотерапевтов); проводить психокоррекционные беседы, психотерапию с целью снижения уровня тревожности, повышения психосоциальной адаптации.

Литература

1. *Заялова З. А., Хафизова И. Ф., Хаятова З. Г.* Патологические основы реабилитации при цервикальной дистонии // Фарматека. 2017; 15 (348): 7–15.
2. *Захаров Д. В., Коцюбинская Ю. В., Михайлов В. А.* Диагностика и лечение оромандибулярной дистонии // Диагностика и лечение психических и наркологических расстройств: современные подходы. СПб.: Санкт-Петербургский научно-исследовательский психоневрологический институт им. В. М. Бехтерева, 2021: 414–427.
3. *Левин О. С., Докадина Л. В.* Эпидемиология паркинсонизма и болезни // Неврол. журн. 2005; 5: 41–49.
4. *Левин О. С.* Клиническая эпидемиология болезни Паркинсона // Болезнь Паркинсона и расстройство движений: руководство для врачей: по материалам 2-го национально-го конгресса / под ред. С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. М., 2011: 5–9.
5. *Орлова О. Р., Тимербаева С. Л., Куренков А. Л.* Клинико-физиологические основы ботулинотерапии. Болезнь Паркинсона и расстройства движений. Руководство для врачей / ред. С. Н. Иллариошкин, Н. Н. Яхно. 2011: 227–231.
6. *Орлова О. Р., Фальковский И. В., Красавина Д. А.* Отставленная дистония: особенности формирования и лечение ботулотоксином // Материалы IV Национального конгресса по болезни Паркинсона и расстройствам движений (с международным участием) / под ред. С. Н. Иллариошкина, О. С. Левина. 2017: 230–233.
7. *Тимербаева С. Л., Иванова-Смоленская И. А., Маркова Е. Д. и соавт.* Ботулотоксин А — высокоэффективное средство в лечении фокальных дистоний // Журн. неврол. и психиатр. 2012; 5: 81–89.
8. *Фурсова И. В., Михайлов В. А., Захаров Д. В. и соавт.* Постуральные деформации при болезни Паркинсона, обзор проблемы, терапевтические подходы // Неврологический вестник. 2018; 50 (3): 69–73.
9. *Шнайдер Н. А., Мельников Г. Я., Сапронова М. Р., Волков С. Н.* Эпидемиология болезни Паркинсона и синдрома паркинсонизма в зарубежных странах // Вестник НГУ. 2010; 8 (3): 217–225.
10. *Albanese A., Asmus F., Bhatia K. P. et al.* EFNS guidelines on diagnosis and treatment of primary dystonias // Eur. J. Neurol. 2011; 18 (1): 5–18.
11. *Ashour R., Jankovic J.* Joint and skeletal deformities in Parkinson's disease, multiple system atrophy and progressive supranuclear palsy // Mov. Disord. 2006; 21 (11): 1856–1863.

12. *Azher S. N., Jankovic J.* Camptocormia: pathogenesis, classification and response to therapy // *Neurol.* 2005; 65 (3): 355–359.
13. *Benatru L., Vaugoyeau M., Azulay J. P.* Postural disorders in Parkinson's disease // *Neurophysiol. Clin.* 2008; 38: 459–465.
14. *Bhattacharya K. F., Giannakikou I., Munroe N., Chaudhuri K. R.* Primary anticholinergic-responsive Pisa syndrome // *Mov. Disord.* 2000; 15: 1285–1287.
15. *Bhatia K. P., Marsden C. D.* The behavioral and motor consequences of focal lesions of the basal ganglia in man // *Brain.* 1994; 117: 859–876.
16. *Bloch F., Houeto J. L., TezenaduMontcel S. et al.* Parkinson's disease with camptocormia // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2006; 77: 1223–1228.
17. *Bonanni L., Thomas A., Varanese S., Scorrano V., Onofrj M.* Botulinum Toxin Treatment of Lateral Axial Dystonia in Parkinsonism // *Movement Disorders.* 2007; 206: 2097–2103.
18. *Bozi M., Bhatia K.* Paroxysmal exercise-induced dystonia as a presenting feature of young-onset Parkinson's disease // *Mov. Disord.* 2003; 18: 1545–1547.
19. *Cacabelos R.* Parkinson's Disease: From Pathogenesis to Pharmacogenomics // *International Journal of Molecular Sciences.* 2017; 18 (3). 551 p.
20. *Charcot J. M.* Lectures on the diseases of the nervous system: lecture 5. London: New Sydenham Society, 1877: 140–147.
21. *Comella C. L., Jankovic J., Brin M. F.* Use of botulinum toxin type A in the treatment of cervical dystonia // *Neurology.* 2000; 55 (12, Suppl. 5): S15–S21.
22. *Deonna T., Ferreira A.* Idiopathic fluctuating dystonia: a case of foot dystonia and writer's cramp responsive to L-dopa // *Dev. Med. Child Neurol.* 1985; 27: 819–821.
23. *Doherty K. M., van de Warrenburg B. P., Peralta M. C. et al.* Postural deformities in Parkinson's disease. 2011. Режим доступа: www.thelancet.com/neurology.
24. *Doherty K. M., Karen M. D., Weston R. L.* Axial postural deformities in Parkinson's disease: thesis submitted in fulfilment of the degree of Doctor of Medicine // *Institute of Neurological Studies, London.* 2013. 159 p.
25. *Espay A. J., Vaughan J. E., Shukla R. et al.* Botulinum toxin type A for Levodopa-induced cervical dyskinesias in Parkinson's disease: unfavorable risk-benefit ratio // *Mov. Disord.* 2011; 26 (5): 913–914. doi: 10.1002/mds.23522.
26. *Etoom M., Alwardat M., Aburub Ala' S. et al.* Therapeutic interventions for Pisa syndrome in idiopathic Parkinson's disease. A Scoping Systematic Review // *Clinical Neurology and Neurosurgery.* 2020; 198: 106242 p.
27. *Jankovic J.* Camptocormia, head drop and other bent spine syndromes: heterogeneous etiology and pathogenesis of Parkinsonian deformities // *Mov. Disord.* 2010; 25 (5): 527–528.
28. *Jankovic J.* An update on new and unique uses of botulinum toxin in movement disorders // *Toxicon.* 2017.
29. *Kleinholdemann U., Wullstein M., Pedrosa D.* Prediction of motor Unified Parkinson's Disease Rating Scale scores in patients with Parkinson's disease using surface electromyography // *Clin. Neurophysiol.* 2021; 132 (7): 1708–1713. doi: 10.1016/j.clinph.2021.01.031.
30. *Mills R., Bahroo L., Pagan F.* Update on the use of botulinum toxin therapy in Parkinson's disease // *Curr. Neurol. Neurosci. Rep.* 2015; 15 (1). 511 p.
31. *Oh Y. S., Kim J. S., Chung S. W. et al.* Camptocormia: as the first sign of Parkinson's disease // *Can. J. Neurol. Sci.* 2011; 38: 370–372.
32. *Padhan P., Danda D.* Parkinsonism mimicking rheumatoid arthritis // *J. Rheumatol.* 2010; 37 (6): 1266.
33. *Pandey S., Sarma N., Jain S.* Pramipexole associated dystonia // *Parkinsonism Relat. Disord.* 2017 May; 38: 104–105. doi: 10.1016/j.parkreldis.2017.03.003. Epub 2017 Mar 7. PMID: 28291594.

34. *Tassorelli C., Furnari A., Buscone S. et al.* Pisa Syndrome in Parkinson's Disease: Clinical, Electromyographic and Radiological Characterization // *Mov. Disord.* 2012; 27 (2): 227–235.
35. *Taylor K., Cook J., Counsell C.* Heterogeneity in male to female risk for Parkinson's disease // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2007; 78: 905–906. doi: 10.1136/jnnp.2006.104695.
36. *Tiple D., Fabbrini G., Colosimo C. et al.* Camptocormia in Parkinson's disease: an epidemiological and clinical study // *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry.* 2009; 80: 145–148.
37. *Tolosa E., Compta Y.* Dystonia in Parkinson's disease // *J. Neurol.* 2006; 253 (Suppl 7): 7–13.
38. *Ward C. D., Duvoisin R. C., Ince S. E. et al.* Parkinson's disease in twins / Ed. R. G. Hassler, F. Christ // *Advances in Neurology.* N-Y.: Raven Press, 1984; 40: 341–344.
39. *Wijemanne S., Jankovic J.* Hand, foot and spine deformities in parkinsonian disorders // *Journal of Neural Transmission.* 2019; 126 (Is 3): 253–264.

Список сокращений

БП — болезнь Паркинсона

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

КЖ — качество жизни

МР-признаки — магнитно-резонансные признаки

МРТ — магнитно-резонансная томография

ПД — постуральные деформации

СК — спастическая кривошея

ЦД — цервикальная дистония

ЭНМГ — электронейромиография

MMSE — краткая шкала оценки психического статуса

UPDRS — Unified Parkinson's Disease Rating Scale

Унифицированная рейтинговая шкала оценки болезни Паркинсона — Unified Parkinson's Disease Rating Scale (UPDRS). Основная версия шкалы (1987), являющаяся валидизированной, международно признанной, наиболее востребована до настоящего времени. Шкала состоит из 4 частей:

I — мышление, поведение, настроение (подшкалы 1–4: 1 — интеллектуальные нарушения; 2 — нарушения мышления; 3 — депрессия; 4 — мотивация/инициатива);

II — повседневная жизненная активность (подшкалы 5–17: 5 — речь; 6 — слюноотделение; 7 — глотание; 8 — почерк; 9 — разрезание пищи и удерживание столовых принадлежностей; 10 — одевание; 11 — гигиена; 12 — поворачивание в постели и приведение в порядок постельных принадлежностей; 13 — падения (не связанные с застываниями); 14 — застывания при ходьбе; 15 — ходьба; 16 — тремор; 17 — сенсорные жалобы, связанные с паркинсонизмом);

III — обследование двигательной системы (подшкалы 18–31: 18 — речь; 19 — выражение лица; 20 — тремор в состоянии покоя (голова, верхние и нижние конечности); 21 — кинетический или постуральный тремор рук; 22 — ригидность; 23 — пальцевой тест на брадикинезию; 24 — кистевой тест на брадикинезию; 25 — быстрые альтернирующие движения кистей рук; 26 — тест на проверку брадикинезии ног; 27 — вставание со стула; 28 — поза; 29 — походка; 30 — постуральная устойчивость; 31 — общая брадикинезия и гипокинезия);

IV — осложнения терапии (подшкалы 32–42: 32 — продолжительность дискинезии; 33 — степень инвалидизации, вызванная дискинезией; 34 — степень болезненности дискинезии; 35 — наличие анамнестической информации об утренней дистонии; 36 — наличие off-периодов, связанных со временем действия противопаркинсонических препаратов; 37 — наличие off-периодов, не связанных с временем действия противопаркинсонических препаратов; 38 — наличие внезапных, кратковременных (несколько секунд) off-периодов; 39 — продолжительность off-периодов; 40 — наличие анорексии, тошноты, рвоты; 41 — наличие нарушений сна (инсомния, чрезмерная сонливость); 42 — наличие симптоматической ортостатической гипотензии).

Шкала повседневной жизненной активности Шваба и Ингланда

Шкала представляет собой рейтинговую систему оценки тяжести болезни Паркинсона и паркинсонизма, оценивающую состояние больного в процентах. Чем меньше тяжесть болезни Паркинсона, тем больше процентов по этой шкале получает больной, и наоборот. 100% означают полную независимость в самообслуживании, отсутствие жалоб и каких-либо трудностей в повседневной жизненной активности. Стадии 100–80% по этой шкале указывают на то, что больные практически независимы в самообслуживании, не инвалидизированы или имеют

минимальную инвалидизацию; на стадиях 70–30% больные имеют ту или иную степень зависимости от окружающих при выполнении домашней работы, гигиенических процедур и одевании. Больные на стадиях болезни 20–10% имеют выраженную инвалидизацию, ничего не могут делать самостоятельно, не могут себя обслуживать и полностью зависят от окружающих. 0% означает прикованность к постели с резко выраженной вегетативной дисфункцией.

Оценка может осуществляться исследователем или самим пациентом:

100% полностью независим; выполняет все обязанности, затруднения или нарушения отсутствуют;

90% — полностью независим; справляется с повседневными обязанностями несколько замедленно, с некоторыми затруднениями или нарушениями; выполнение обязанностей может занимать в 2 раза больше времени, чем обычно;

80% — независим при выполнении большинства повседневных обязанностей; выполнение обязанностей занимает в 2 раза больше времени, чем обычно; осознает наличие трудностей и замедления;

70% — не полностью независим; выполнение повседневных обязанностей требует больше усилий; тратит на них в 3–4 раза больше времени, чем обычно, может затрачивать на них большую часть дня;

60% — частичная зависимость; с большинством повседневных обязанностей справляется сам, но медленно, прилагая значительные усилия; некоторые действия выполняет с ошибками или не может выполнять;

50% — более зависим; в половине случаев нуждается в посторонней помощи; все повседневные обязанности выполняет с трудом;

40% — очень зависим от посторонней помощи; может помогать в выполнении всех повседневных обязанностей, но самостоятельно может выполнять лишь некоторые из них;

30% — с трудом выполняет (или начинает выполнять) лишь отдельные повседневные обязанности самостоятельно;

20% — не в состоянии делать ничего самостоятельно; немного помогает в выполнении некоторых обязанностей; тяжелая инвалидизация;

10% — полная зависимость, беспомощен;

0% — нарушены такие вегетативные функции, как глотание, мочеиспускание и дефекация; прикован к постели.

Приложение 3

Модифицированный опросник Марграфы

1. Степень наклона (в градусах от вертикали):

Нет наклона	0–29	30–59	60–89	≥90
0	1	2	3	4

2. Зависимость появления камптокормии от положения тела:

4 — есть в положении сидя

3 — возникает сразу после вставания

2 — возникает после прохождения дистанции около 50 метров

1 — возникает только после значительного времени стояния или ходьбы

3. Если камптокормия возникает во время ходьбы (на каком шаге или через сколько метров)? _____

4. Форма камптокормии:

— грудопоясничная

— пояснично-крестцовая

5. Вид камптокормии:

— изолированная

— в сочетании с антеколлизом

— в сочетании с синдромом «пизанской башни»

Сторона наклона:		Степень наклона «башни» (в градусах от вертикали)		
влево	вправо	0–15	15–30	30–45

6. Как часто в течение дня существует камптокормия?

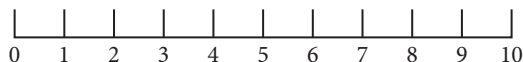
4 — весь день

3 — несколько часов в течение дня

2 — только в вечернее время / при значительной усталости

1 — только изредка

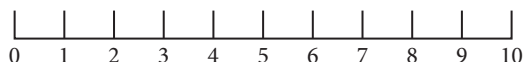
7. Есть ли у Вас боль в спине?



Отсутствие боли

Самая сильная боль

8. Как ограничивает камптокормия вашу повседневную активность?



Нет ограничений

Очень ограничивает

9. Как давно у вас развилась камптокормия?

10. Усиливается ли со временем степень камптокормии?

11. Используете ли Вы вспомогательные приспособления во время ходьбы?

12. Меняется ли степень камптокормии после приема противопаркинсонических препаратов?

Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава в практике невролога и психиатра

Ю. В. Коцюбинская, В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, И. В. Фурсова,
С. А. Трофимова, Ю. В. Буряк

ВВЕДЕНИЕ

Стойкая орофациальная боль относится к болевым состояниям недентального происхождения [12, 39]. ОФБ трудно диагностировать и лечить, она оказывает существенное влияние на качество жизни [45]. Унифицированный диагностический подход для различных типов заболевания височно-нижнечелюстного сустава (ВНЧС) возник в последние два десятилетия. В 1992 году Dworkin и Le Resche (1992) впервые предприняли попытку сформулировать определение и классифицировать орофациальные боли, связанные с движением нижней челюсти [20, 38, 41].

Синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава (СБД ВНЧС) представляет собой заболевание ВНЧС и жевательной мускулатуры с нарушением движения нижней челюсти, периодическими болями, нарушением соотношения морфологических элементов без дегенеративных изменений суставных поверхностей [2]. СБД ВНЧС — одна из самых распространенных патологий ВНЧС, с которой неразрывно связана дискоординация работы жевательных мышц и, в первую очередь, — латеральной крыловидной мышцы. R. De Souza Tesch с соавт. (2019) [19] доказал, что наличие хронической боли у пациентов с СБД ВНЧС, отсутствие видимых повреждений периферических тканей, а также частые жалобы на мышечно-суставные боли в других областях тела связаны с особенностями центральной и периферической ноцицепции (активности в афферентных нервных волокнах, возбуждаемой разнообразными стимулами).

В настоящее время СБД ВНЧС не считается исключительно локальным расстройством, а, скорее, рассматривается как клинический исход совместного воздействия множества факторов (местных и системных), действующих одновременно и определяющих, в конечном счете, манифестацию заболевания [24, 43, 46]. В наиболее общем виде изученной и доказанной можно считать точку зрения, согласно которой развитие СБД ВНЧС (симптоматически сходного с хроническими алгиями в других областях тела) происходит при комплексном взаимодействии различных патофизиологических и психосоциальных влияний. В этой связи многие исследователи считают целесообразным рассматривать этиопатогенез СБД ВНЧС с позиций биопсихосоциального подхода [31]. Вопрос о лечении СБД ВНЧС оказался тесно связанным с психологическими особенностями, присущими лицам, страдающим соматоформными расстройствами (СР). Эти пациенты склонны требовать все новых и новых обследований, стараются самостоятельно изучить болезни, которые сопровождаются сходными с переживаемыми ими симптомами, и зачастую не доверяют врачам [9].

Этиологические факторы развития СБД ВНЧС можно разделить на предрасполагающие, иницирующие и факторы, способствующие хронизации.

Предрасполагающие факторы риска развития миофасциальной боли в области жевательной мускулатуры: генетические; особенности нейромедиаторной регуляции, способствующей соматизации боли; патофизиологические (формирование локального мышечного спазма); окклюзионные, а также психологическо-личностные [30, 33, 34]. Выяснено, что снижение активности СОМТ приводит к повышению уровня катехоламинов, в частности таких, как адреналин, который способствует образованию стойких болевых состояний посредством стимуляции β 2-адренергических рецепторов в периферической и центральной нервной системе [28]. Выявлено, что около 50% риска эпигенетических изменений в антиноцицептивной системе обусловлены сенсбилизацией периферической и центральной нервных систем [17, 23]. В настоящий момент активно развивается гипотеза важности полиморфизма генов, кодирующих фермент катехол-О-метилтрансфераза (СОМТ), отвечающий за метаболизм катехоламинов. Различные однонуклеотидные полиморфизмы (области rs4680) вызывают значительные функциональные изменения этого фермента [13, 27, 32, 44]. Определено, что чем ниже генетически детерминированная ферментативная активность СОМТ, тем выше болевая чувствительность и выше риск развития СБД ВНЧС [15], особенно после проведения ортодонтического лечения [19, 43]. Активность бета-2-адренергического рецептора (ADRB-2) обуславливает катехоламиную активность, влияющую на болевую чувствительность, которая преимущественно связана с развитием жевательной миофасциальной боли. Рецептор ADRB2 представляет собой лиганд, связанный с G-белком в периферических участках спинного мозга, который участвует в передаче боли. Стимуляция этого рецептора сенсбилизует ноцицепторы, вызывая аллодинию через активацию внутриклеточных киназ. Их стимуляция способствует передаче боли за счет высвобождения провоспалительных молекул. Изменения в гене ADRB2 влияют на болевую чувствительность у лиц с симптомами соматизации, депрессии и тревоги [16]. Это говорит о том, что у людей, которые страдают от боли при СБД ВНЧС, может наличествовать генетически детерминированная уязвимость, не являющаяся уникальной для орофациальной области [5, 25, 29].

Иницирующими факторами риска развития СБД ВНЧС исследователи считают молодой возраст, женский пол, наличие длительного болевого синдрома в анамнезе [39], а также биомеханические факторы: травма орофациальной области, стоматологические и медицинские вмешательства.

Способствующие хронизации факторы (психологические и окклюзионные) — это различные факторы, препятствующие формированию адаптационных механизмов СБД ВНЧС [18, 35]. Хронизация болевых расстройств связана с сенсбилизацией центральной нервной системы и гипералгезией [47].

Для описания заболеваний ВНЧС, включая весь комплекс этиопатогенетических факторов, современная классификация МКБ-10 используется далеко не во всех случаях. Е. А. Булычева (2010) отмечает [3], что чаще всего симптоматика

болевого синдрома в области ВНЧС и остальной области, связанной с жеванием, диагностируется как «СБД ВНЧС», «синдром Костена», «щелкающая челюсть» и «остеоартроз ВНЧС». Иными словами, фактически в некоем единстве рассматриваются заболевания суставов и жевательных мышц. Однако эти патологические состояния различаются не только анатомически, но и этиопатогенетически.

Методы диагностики СБД ВНЧС

Мышечно-суставная дисфункция ВНЧС характеризуется быстрой утомляемостью и спазмом со стороны жевательных мышц, шумовыми проявлениями в области ВНЧС, ограничением открывания рта, сопровождающимся болевым синдромом. Наиболее распространенные клинические проявления жевательной мышечной боли — *миалгия* и *миофасциальная боль*. *Локализованная миалгия* относится к состоянию, при котором боль ощущается в последние 30 дней, усугубляется нарушением функциональности. Профессионал может обнаружить соответствие субъективно предъявляемых жалоб объективным данным проведенного им обследования пациента, а именно — установить ограничение боли участком пальпации. В случае *миофасциальной боли* она может распространяться за пределы области пальпации, ограничиваясь пределами границ мышц или распространяясь на область за границами мышц. При внешнем осмотре проводится оценка симметричности лица в покое и при движении: определяется характер мимики, жевания. В области нижней трети лица возможно появление глубоких морщин вокруг губ, складок в области носогубного треугольника. Также во время осмотра определяются локальная болезненность «триггерных» мышечно-тонических паттернов, боли в области шейного отдела позвоночника, чувство напряжения в области висков (*m. temporalis*) и боковых поверхностей лица (*m. masseter*) и шеи (*m. platizma*, *m. sternocleidomastoideus*, *m. trapezius*), напряжение мышц лица (в области жевательной мускулатуры), не окрашенное болью. Пальпаторное исследование лица проводится следующим образом: указательные пальцы устанавливаются впереди козелка уха с обеих сторон, и врач просит больного широко открывать рот. Исследование позволяет выявить хруст и щелканье в ВНЧС (возможна аускультация стетоскопом). Также проводится пальпация места прикрепления собственно жевательных, височных мышц, а через полость рта, за зубными рядами, — латеральных крыловидных мышц. При пальцевом обследовании мышц, участвующих в движении нижней челюсти (поверхностная, сравнительная, бимануальная, клещевая), выявляются участки гипертрофии, уплотнения мышечной ткани, их размеры и степень уплотнения, болезненность, зоны иррадиации боли. При открывании и закрывании рта определяются следующие патологические феномены: толчкообразные, зигзагообразные, круговые движения в момент открывания и закрывания рта; смещения нижней челюсти (асимметрия). Считается, что амплитуда открывания рта не ограничена в том случае, когда пациент свободно и безболезненно открывает рот на 50 мм и может производить боковые и передние движения до 7 мм включительно.

Ограничением открывания рта принято считать следующее:

- слегка ограничена функция (открывание рта 30–39 мм, боковые и передние движения 4–6 мм);
- сильно ограничена функция (открывание рта менее 30 мм, боковые и передние движения 0–3 мм).

К ранним признакам дисфункции нами были отнесены следующие: девиация нижней челюсти при открывании рта в правую или левую стороны более 5 мм; зигзагообразное движение нижней челюсти при открывании рта, ограничение открывания рта до 3 см; повышенная утомляемость жевательных мышц (особенно в конце дня).

СБД ВНЧС — заболевание хроническое, при котором вышеперечисленные жалобы то усиливаются, то затихают, но присутствуют постоянно в течение длительного периода времени, а могут проявляться в виде острого болевого приступа, чаще одностороннего. Такое болезненное состояние у многих пациентов сопровождается выраженным ограничением открывания рта, затруднениями с жеванием.

Данные объективного осмотра рекомендовано заносить в карту «Объективные данные осмотра ВНЧС и жевательной мускулатуры (объективная оценка функций ВНЧС)». Для балльной оценки болевых ощущений в орофациальной области удобно использовать Цифровую рейтинговую шкалу (ЦРШ) оценки боли. Для объективизации мышечно-тонических нарушений в области жевательной мускулатуры и дисфункции жевания использовался Клинический индекс дисфункции ВНЧС [26], где дисфункциональные мышечно-тонические нарушения и болевой синдром представлены в цифровом выражении — от 0 до 16 баллов.

Для получения необходимой информации о психическом статусе пациента целесообразно проведение с ним полуструктурированного интервью с акцентом на имеющиеся у него жалобы не только собственно неврологического, но также психопатологического характера (нервозность, колебание настроения, навязчивые мысли, нарушение сна). При этом представленность отдельных психопатологических симптомов у пациентов оказывается различной: от низкой при «физической» их окраске («давление в груди», «снижение аппетита») до средней (при отдельных эмоциональных проявлениях в виде лабильности, плаксивости, напряжения, раздражительности и тревоги) и выраженной — в форме неглубоких или умеренно выраженных депрессивных переживаний (пониженный фон настроения). Помимо этого, целесообразно произвести детальный анализ анамнеза настоящего заболевания, с указанием на возможное участие в его возникновении психоэмоционального стресса и прочих психических нагрузок (напр., работа в ночную смену), а также с выявлением, в процессе беседы с больным, фундаментальных характерологических особенностей его личности. Подробно уточняется количество предшествующих обращений пациента к врачу по поводу данной патологии, их периодичность, проведенное лечение, его интервалы и эффективность. Оценивается психопатологический статус по шкале депрессии Гамильтона

(Hamilton Rating Scale for Depression, HRDS), симптоматическому опроснику SCL-90-R (Symptom Check List-90-Revised).

Для уточнения диагноза рекомендовано проводить магнитно-резонансную томографию (МРТ) ВНЧС с помощью специализированной круглой катушки с держателем для височно-нижнечелюстного сустава МРТ 1.5 Тесла Exelart Vantage. [11]. У пациентов с мышечно-тоническим синдромом выявлялись гипointенсивные МР-участки в области сухожильно-мышечного перехода и в середине брюшка *m. pterygoideus lateralis et medialis*, а также в *m. masseter*.

Клинические проявления СБД ВНЧС

Неврологические проявления СБД ВНЧС

Общими клиническим проявлениями СБД ВНЧС можно считать следующее: повышенная чувствительность к внешнему воздействию (гиперестезия), патологическое мышечное напряжение, дисфункция и мышечная боль, развивающиеся в виде различных по длительности приступов. Основные симптомы заболевания изменчивы по интенсивности, способны появляться под воздействием внешних факторов и спонтанно, без лечения, исчезать. Симптомы могут варьироваться от едва заметных до изнурительных. У многих пациентов анамнестически прослеживаются длительные спонтанные ремиссии и периоды мышечных болей в орофациальной области длительностью более 6 месяцев.

Однако далеко не всегда это заболевание проявляется в «классической» форме. Так, не у всех пациентов с СБД ВНЧС доминирующим оказывается болевой синдром. В частности, при безболезненном спазме локальная болезненность выявляется лишь при пальпации, причем латентная триггерная точка не имеет зоны отраженных болей, что приводит к поздней или «случайной» диагностике.

Алгические симптомы при СБД ВНЧС

При первичном клиническом осмотре пациенты с СБД ВНЧС предъявляли разнообразные жалобы, в том числе на боль в области сустава и жевательных мышц, ограничение подвижности нижней челюсти, хруст и щелканье в ВНЧС, чувство дискомфорта в области ВНЧС и боковых поверхностях лица, быструю утомляемость жевательной мускулатуры при разговоре и во время еды. При проведенном в этот период клиническом обследовании пациентов нами были определены основные зоны локализации алгий: боли в верхней части лица; боли в области ВНЧС; боли и дискомфорт, связанные с патологическими нарушениями мускулатуры лица и жевательной мускулатуры; жалобы на чувство стягивания в области лица, дискомфорт в области лица [7]. У пациентов, чьи болевые ощущения локализовались в орофациальной области, жалобы отличались по своей распространенности: разлитая боль у 9,8% пациентов, локальная боль у 33,3%, локальная боль в сочетании с болевой иррадиацией в область виска, затылка, корня языка у 5%. У некоторых пациентов отмечались болевые ощущения в виде жжения: в области лица — 5%, языка — 5%, ощущение жжения во рту — 10%.

Неприятные ощущения в виде локального онемения и снижения чувствительности предъявляли 10% пациентов. Отличия наблюдались и по характеру возникновения и пролонгированности болевых приступов. Так, у 16% боль носила приступообразный характер и возникала без видимой причины в виде повторяющихся во времени и протяженности приступов, у 20,6% пациентов носила постоянный характер, у 22,5% из них появлялась только после речевой или жевательной нагрузки, а у 14% боль была ночной.

Отдельного внимания заслуживали жалобы, связанные с мускулатурой лица и с жевательной мускулатурой. Обследованные пациенты отмечали следующие болезненные феномены в области жевательной мускулатуры: мышечно-тонический синдром с болью (локальная и разлитая болезненность) — 25%; мышечно-тонический синдром без боли (чаще пациентами предъявлялись жалобы на чувство стягивания, напряжения) — 57%; боль, локализующаяся в жевательной мускулатуре во время еды, после речевой нагрузки, в конце дня — 24,5%. Затруднение жевания (из-за болезненности, дискомфорта и снижения мышечной силы, связанной с длительным функциональным напряжением мышц) отмечали 26,5%. Таким образом, одним из наиболее распространенных проявлений СБД ВНЧС является боль в жевательной мускулатуре. Мышечная боль носит диффузный характер, плохо локализуется пациентом, но четко связана с функциональной нагрузкой: внезапно возникает или обостряется при использовании жевательного аппарата. Характерные болевые ощущения возникают также при пальпации [22].

У пациентов с СБД ВНЧС болевые феномены мышечно-тонических нарушений в орофациальной области имеют ряд форм и особенностей. Формы проявления болевого синдрома следующие: приступообразная боль; постоянная боль; боль, появляющаяся после речевой или жевательной нагрузки; боли по типу «ноющих», появляющиеся преимущественно в ночное время. Чувство дискомфорта отмечается в области ТТ и в участках отраженной мышечной боли *m. masseter* (иррадиация в подглазничную область, верхнюю челюсть, надбровье, висок), *m. temporalis* (иррадиация в надбровную область, висок, область носа), *m. pterygoideus medialis/lateralis* (иррадиация в околоушную область, переднюю поверхность шеи, нижнюю челюсть). Жалобы на чувство жжения в области лица. Данный симптом носит хронический характер. Проявления жжения обычно фиксируются пациентом в одном и том же месте (например, в области щеки, на коже или со стороны слизистой, без видимых признаков воспаления). Неприятные ощущения в виде локального онемения и снижения чувствительности кожи лица могут беспокоить отдельных пациентов.

Наибольшая интенсивность боли обычно отмечается в жевательной мускулатуре при жевании и при нагрузке (длительной речевой нагрузке, откусывании больших кусков еды) — более 5 баллов по ЦРШ, а также при приступообразном характере болей в области ВНЧС или локальной боли в области ВНЧС — более 5 баллов по ЦРШ. Основные симптомы заболевания проявляются в виде болезненности при жевании, чувства неудобства при смыкании зубов, щелканья в суставе, ограничения движения нижней челюсти. Наблюдались боль и напряжение

в области жевательной мускулатуры (без нагрузки), постоянное ощущение напряжения — 22,5%. Нарушения глотания наблюдались у одной пациентки в исследуемой группе. Многие пациенты отмечали у себя различные явления дискомфорта и нарушения функции во время движения нижней челюсти. Так, ограничение подвижности нижней челюсти отмечалось у 35,3% пациентов, «заскакивание» нижней челюсти при движении (возможно при выраженной мышечной дисфункции) — 34,3% пациентов, «шумовые» явления («хруст», «щелканье» в суставе) — 51,0% пациентов. Общие показатели по шкале ЦРШ находились в диапазоне «умеренной» боли, вне зависимости от ее клинической локализации. Субъективная оценка выраженности боли в различных отделах лица по результатам шкалы ЦРШ представлена в таблице 1.

Таблица 1

Боль в орофациальной области при СБД ВНЧС

Характер боли	ЦРШ
Односторонняя разлитая боль в лице	3,8 ± 0,9
Односторонняя боль в лице с иррадиацией (лица, виска, корня языка)	4,2 ± 1,0
Тяжесть и боль в области шеи	2,4 ± 2,5
Локальная ежедневная боль в верхней части лица (в области виска, лба)	4,5 ± 1,2
Чувство жжения в области лица	3,5 ± 0,5
Локальная болезненность в области кожи лица по типу гиперестезии	3,0 ± 1,2
Жжение «во рту», «в языке»	4,1 ± 2,1

Наибольшая интенсивность боли возникала в жевательной мускулатуре при жевании и при нагрузке (длительной речевой нагрузке, откусывании больших кусков еды) — более 5 баллов по ЦРШ, а также при приступообразном характере болей в области ВНЧС или локальной боли в области ВНЧС — более 5 баллов по ЦРШ. Методом многомерного (факторного) статистического анализа выявлена высокая значимость суммарного показателя «Клинический индекс дисфункции ВНЧС» у исследуемой группы пациентов ($p < 0,000$).

Дисфункциональные расстройства при СБД ВНЧС

В настоящее время известно, что у пациентов с СБД ВНЧС наблюдаются особенности при жевании и глотании. Выявляется предпочтение одной стороне жевания и сокращение мимических мышц во время жевания. Результатом этого является повышение мышечной активности, боковое смещение и увеличение длительности сокращения группы жевательной мускулатуры, закрывающей нижнюю челюсть (*m. masseter*, *m. temporalis*, *m. medialis pterygoideus* и верхнее брюшко *lateralis pterygoideus*) в момент жевания и глотания. Несбалансированная

деятельность мышц челюсти может привести к миофасциальной боли. Увеличено время глотания. Данный феномен связан с дисфункцией мышц языка, мышечные волокна которого становятся «дезорганизованными» и с большим объемом движений и длительностью формируют и проталкивают в глотку пищевой комок. В определенной степени это также объясняется необходимостью компенсировать уменьшенную амплитуду сокращения *m. stylohyoid* (шилоподъязычная) [21]. Длительная активность жевательных мышц компенсирует уменьшение амплитуды сокращения шилоподъязычной мышцы. У некоторых пациентов формируется оссификация стилогоидного комплекса, что связано с повышенным окостенением подъязычной кости (лат. *os hyoideum*) и может сопровождаться болезненным ощущением в горле при глотании или повороте головы, ощущением инородного тела в горле [40]. Таким образом, формируются дисбаланс мышечной активности и патологическая активность, что, вкупе с хроническим болевым синдромом миофасциального характера и склонностью пациентов данной нозологической группы к гиперчувствительности к боли и изменениями в обработке и модуляции ноцицептивных стимулов, приводит к усилению и хронизации СБД ВНЧС.

Психопатологические проявления СБД ВНЧС

Помимо алгических (явных или скрытых) феноменов, существенной частью СБД ВНЧС являются определенные психопатологические нарушения, выступающие как неотъемлемый атрибут этого заболевания. Это обстоятельство, к сожалению, нередко «ускользает» от внимания не только стоматолога, но и невролога, оказывающихся «в плену» ограниченно жесткой «физикальной» (телесной) причинно-следственной категоризации наблюдаемых клинических феноменов [36]. К тому же пациенты не всегда четко излагают свои жалобы, что связано с имеющейся у них алекситимией (трудностью в описании или признании своих эмоций, скудостью в эмоциональной и фантазийной жизни). Помимо этого, своевременную диагностику затрудняет то обстоятельство, что, при наличии свойственной данной группе больных интерперсональной сенситивности, эти пациенты скрывают свои эмоциональные переживания. Это в еще большей степени способствует хронизации соматоформного расстройства (СР). В то же время данным пациентам присущи отдельные аффективные симптомы, проявляющиеся не только в снижении настроения и активности, уменьшении положительных эмоций, ограничении социальных контактов, но и в интрасомнических расстройствах (расстройствах сна), нарушении аппетита, катастрофизации проявлений имеющегося недуга (восприятию боли как серьезной угрозы, болезненной фиксированности на алгических симптомах, преувеличении негативных последствий боли), навязчивых мыслях о боли и о собственном страдании и т. п. Также имеют место одновременная представленность тревожных переживаний (прежде всего, в виде повышенного реагирования на внешние события) и состояний усиленного мышечного напряжения, которые часто сопровождаются сжиманием челюсти, изменением выражения лица.

У пациентов с СБД ВГЧС может формироваться состояние соматосенсорной амплификации. Формируется своего рода тенденция воспринимать полученное нормальное соматическое ощущение (например, прием горячей/холодной пищи, прикосновение) как интенсивное, вредное и тревожное [14]. Усиление соматических ощущений включает в себя телесную гипернастороженность, для которой характерны повышенное внимание к телу, лицу, а в целом — к обнаруженным ощущениям. J. C. Chow с соавт. (2019) выявили, что пациенты с повышенным контролем над состоянием своего тела и лица (гипервизуализацией) склонны к повышенному восприятию зубной окклюзии. Люди с окклюзионной гипернастороженностью склонны проверять свою окклюзию. Так возникает определенное «оральное поведение», которое включает в себя стремление к повторяющемуся контакту между зубами и сжиманию с целью «сканирования» внутриротовой среды в поисках возможных угроз. При исследовании у данной группы пациентов была обнаружена связь между тревогой, болью и стремлением контролировать внутриротовую среду и положение нижней челюсти. Во многих исследованиях была предпринята попытка выяснить специфическую роль соматосенсорной амплификации как патогенного механизма соматизации психопатологического феномена [14]. Помимо соматосенсорной амплификации, у пациентов СБД ВГЧС с СР выявлены более низкие показатели состояния когнитивных функций по сравнению с группой здоровых, что проявляется в снижении концентрации внимания, показателей оперативной памяти, а также общего психического тонуса. Имеют место следующие когнитивные искажения: снижение/дисгармоничность мотивации деятельности, нарушения витальных влечений (снижение либидо), результатом чего оказывается ипохондрическая фиксация на болезни. В редких случаях можно наблюдать сверхценные телесные представления (включая дисморфофобию). Подобная искаженная когнитивная оценка вызывает тревогу и беспокойство в отношении восприятия имеющих алгических симптомов и, как предполагается, по принципу обратной связи выступает в качестве посредника между восприятием телесных ощущений, с одной стороны, и ипохондрическими убеждениями и поведением, с другой.

Также у пациентов с СБД ВГЧС наблюдается более выраженное снижение показателей в эмоциональной сфере, проявляющееся в повышенных значениях влияния эмоциональной интерференции на процессы запоминания и более выраженных показателях психологических признаков депрессивного состояния. Эмоциональные нарушения оказываются следующими: гипотимные — преимущественно стертые, завуалированные (при высокой степени соматизации) жалобы, негативная оценка своего состояния, выраженная тревога, безразличие к своему внешнему виду, интерперсональная сенситивность, снижение либидо и безразличие к сексуальной сфере. Эмоциональные переживания тесно сопрягаются с тревогой, беспокойством и расстройством сна. При наличии тревоги пациенты могут постоянно беспокоиться о многих незначительных проблемах, связанных со здоровьем, и в силу этого могут оцениваться как имеющие

ипохондрические черты характера (склонность бесконтрольно беспокоиться о многих вещах). При наличии беспокойства (общей черты хронической боли, особенно когда ее причина в значительной степени неизвестна) пациенты могут волноваться о возможных угрозах и последствиях их болезненного состояния.

Выраженность психологических признаков депрессии у пациентов с СР находится в обратной связи с показателями, отражающими состояние концентрации внимания и произвольного контроля психической деятельности. По мере увеличения выраженности депрессивных проявлений наблюдается снижение показателей концентрации внимания и произвольного контроля психической деятельности. Это дает основание для выдвижения предположения об изменении общего психического функционирования субъекта в сторону увеличения более диффузных и низкодифференцированных механизмов, свойственных системе эмоционального реагирования, что выражается в повышенной рассеянности, трудностях концентрации внимания и произвольного контроля. Вероятно, такие изменения играют важную роль в возникновении и протекании психосоматического заболевания, образуя патологическую функциональную систему, действующую по циклическому принципу «эмоциональная напряженность — когнитивные нарушения — увеличение числа ошибочных и неудачных действий в бытовых и жизненных ситуациях — негативные изменения общего жизненного уклада — эмоциональная напряженность». Полученные выводы, разумеется, требуют проверки и уточнения в ходе дальнейших исследований.

В целом исследуемая группа по шкале депрессии Гамильтона демонстрировала следующие особенности проявлений депрессии: депрессивное настроение в виде подавленности, беспомощности, ощущении безнадежности будущего отмечали 31 пациент (29,2%); снижение работоспособности — 48 пациентов (45,3%); обнаруживали у себя признаки психической тревоги в виде субъективного напряжения и/или беспокойства по разным поводам — 62 пациента (58,5%); предъявляли жалобы на соматическую тревогу в виде различного характера физиологических проявлений тревоги (гастроинтестинальные — диспепсия, спазмы, сердечно-сосудистые — головные боли, сердцебиение и учащенное мочеиспускание) — 51 (48,1%) пациент. Различные непсихотические аффективные проявления обнаружались у большого количества обследованных пациентов (до 89,2%). При этом представленность отдельных аффективных симптомов оказалась очень разной: от низкой при «физической» их окраске («давление в груди», «снижение аппетита») до средней (при отдельных эмоциональных проявлениях в виде лабильности, плаксивости, напряжения, раздражительности и тревоги) и частой — в форме неглубоких или умеренно выраженных депрессивных переживаний (пониженный фон настроения). Средний показатель всей исследуемой группы соответствовал легкому депрессивному состоянию ($M=12,1$). При этом статистическое распределение являлось нормальным. Рассмотрение данных шкалы депрессии Гамильтона с помощью метода многомерного мультивариантного анализа Hotelling's Trace ($p=0,02$) выявило взаимосвязь болевой дисфункции в орфациальной области и депрессии.

В проведенном исследовании был использован симптоматический самоопросник SCL-90-R, который многие авторы считают адекватным скринингом для выявления жалоб у пациентов, страдающих хроническими болевыми расстройствами. Полученные данные демонстрируют клиническую значимость в процессе формирования клинической группы следующих жалоб и особенностей эмоционального состояния: тревога, депрессия, напряжение и дискомфорт при интерперсональном общении, различные пищевые девиации (переедание, потеря аппетита), расстройство сна (причем представлен весь спектр расстройств — пресомнические, протосомнические и интрасомнические нарушения) (табл. 2).

Таблица 2

Результаты исследования по симптоматическому опроснику SCL-90-R

SCL-90	Type III Sum of Squares	Mean Square	F	Sig.
Соматизация	4,048	2,024	4,896	,010
Обсессивно-компульсивный параметр	1,815	,907	2,676	,074
Интерперсональная чувствительность	7,469	3,734	9,047	,000
Депрессия	7,503	3,751	9,080	,000
Тревога	6,514	3,257	6,616	,002
Враждебность*	2,077	1,039	3,068	,053
Фобическая тревога*	2,707	1,354	4,250	,018
Параноидное мышление*	2,324	1,162	4,619	,013
Психотизм*	1,952	,976	5,404	,007
Дополнительные жалобы (плохой аппетит, переедание, нарушение сна)	3,102	1,551	3,832	,027
Общий индекс тяжести симптомов	3,904	1,952	8,640	,000

Значимость психопатологической симптоматики в данной группе исследуемых лиц была показана с использованием ковариационного анализа (Roy's Largest Root — $p = 0,013$; Hotelling's Trace — $p = 0,000$).

Изучение психопатологических особенностей пациентов с СБД ВНЧС выявило значительное различие уровня депрессивных переживаний в трех изученных группах пациентов. Так, при смешанном генезе страдания средний балл по шкале Гамильтона для оценки депрессий оказался равным $13,16 \pm 6,6$ балла, что было близко к среднему баллу пациентов с соматоформным генезом страдания — $14,14 \pm 5,1$ балла, но резко отличалось от выраженности депрессивной симптоматики при собственно неврологическом генезе страдания — $8,6 \pm 5,09$ балла. При этом у пациентов со смешанным и соматоформным генезом страдания отмечался

большой «разброс» диапазона полученных результатов (от нормы до депрессивного расстройства средней степени тяжести), в то же время у пациентов с собственно неврологическим генезом страдания лишь в единичных случаях имели место показатели, чуть превышающие «норму» для данной шкалы. Было обнаружено значительное различие симптоматической «нагрузки» в изученных трех группах пациентов. Так, при смешанном генезе страдания средние величины, полученные при использовании симптоматического опросника SCL-90-R, оказались значительно повышенными (по сравнению с нормой для этого опросника), особенно по шкалам «соматизации» и таким контекстуально «психопатологическим» жалобам, как «интерперсональная сенситивность», «депрессия», «тревожность», «враждебность», «фобическая тревога» и некоторые дополнительные пункты. Так, у пациентов с преимущественно соматоформными жалобами особенности проявления болевых симптомов и жалоб «психопатологического» контекста, отклоняющихся от «нормальных» для данного опросника показателей, оказались наиболее значительными. Это резко контрастировало со значительно меньшей балльной «нагрузкой» у пациентов с мышечно-тоническим синдромом в области жевательной мускулатуры, которая приближалась у этих пациентов к показателям нормы ($p = 0,001$). Значительное различие обнаружено в отношении активности социальных контактов, которые были снижены у пациентов со смешанным генезом страдания, но оказались наименьшими — у пациентов с соматоформным генезом заболевания ($p = 0,005-0,000$).

Таким образом, комплексный (целостный, холистический) диагностический подход при оценке состояния больных с СБД ВНЧС позволил уточнить полиэтиологичность синдрома болевой дисфункции ВНЧС, которая заключается в «смешанном» (неврологическом и соматопсихическом) ее характере. В результате пациенты с СБД ВНЧС оказались клинически неоднородными, в своих крайних вариантах выглядя как «преимущественно с соматоформно обусловленным генезом страдания» или как «преимущественно неврологически обусловленным генезом страдания» и выступая в «смешанном» варианте как совмещающие в себе обе выявленные патогенетические особенности структуры их заболевания.

Обобщенные признаки СБД ВНЧС в качестве клинически сформированного соматоформного расстройства

По данным нашего многолетнего клинического наблюдения и диагностического обследования пациентов с СБД ВНЧС, структура СР включает разнообразные клинические симптомы.

Эмоциональные нарушения: гипотимные — преимущественно стертые, завуалированные (при высокой степени соматизации) жалобы, негативная оценка своего состояния, выраженная тревога, безразличие к своему внешнему виду, интерперсональная сенситивность, снижение либидо и безразличие к сексуальной сфере. Эмоциональные переживания тесно сопрягаются с тревогой, беспокойством и расстройством сна. При наличии тревоги пациенты постоянно беспокоятся

о многих незначительных проблемах, связанных со здоровьем, и в силу этого могут оцениваться как имеющие ипохондрические черты характера (склонность бесконтрольно беспокоиться о многих вещах). При наличии беспокойства (общей черты хронической боли, особенно когда ее причина в значительной степени неизвестна) пациенты волнуются о возможных угрозах и последствиях их болезненного состояния. Такие мысли им трудно контролировать, боль привлекает внимание, она навязчива, вызывает постоянную незначительную по интенсивности тревогу.

Алгические нарушения. Постоянно переживаемый болевой синдром, в значительной степени вторгается в повседневную деятельность. Для пациентов характерно ограничивать круг общения, реже развлекаться и получать удовольствие от хобби. Это ведет к снижению социальной активности. У многих пациентов появляется напряжение при контакте с другими людьми.

Сенсорные нарушения преимущественно представлены в виде гиперестезии, локальной болезненности с низкой интенсивностью и частой сменой локализации.

Вегетативные симптомы: выраженные нарушения аппетита, расстройства сна (преимущественно в виде интрасомнического расстройства). У пациентов с выраженными симптомами вегетативного возбуждения имеет место гиперактивность, которая проявляется повышенным потоотделением, тахикардией, сухостью во рту, дискомфортом в эпигастрии, головокружением и другими симптомами.

Двигательные симптомы: неравномерность мышечного тонуса (дистония), бруксизм, нарушения моторики гладкой мускулатуры. Моторное напряжение у пациентов с клиническими проявлениями беспокойства и тревоги может выражаться в неспособности расслабиться, головных болях (обычно билатерально и, часто, в лобной и затылочной областях), ноющих мышечных болях, ригидности (чувстве скованности) мышц, особенно мышц спины и плечевой области и жевательной мускулатуры, в виде постоянного стискивания зубов, которая заметно усиливается к вечеру и в ночное время.

Когнитивные симптомы: снижение/дисгармоничность мотивации деятельности, нарушения витальных влечений (снижение либидо). У пациентов с выраженным болевым синдромом и визуально заметной мышечной дисфункцией возможно формирование когнитивных искажений, результатом чего оказывается ипохондрическая фиксация на болезни. В редких случаях можно наблюдать сверхценные телесные представления (включая дисморфофобию). Подобная искаженная когнитивная оценка вызывает тревогу и беспокойство в отношении восприятия симптомов и, как предполагается, по принципу обратной связи выступает в качестве посредника между восприятием телесных ощущений, с одной стороны, и ипохондрическими убеждениями и поведением, с другой. Таким образом, когнитивные искажения могут выступать одной из основных причин хронизации болезненного состояния.

Таким образом, СБД ВНЧС — редкое и разнообразное по клиническим проявлениям заболевание, относящееся к группе соматоформных расстройств. По-

следние, как известно, проявляются в виде множественных, повторно возникающих полиморфных соматических жалоб (синдром множественных жалоб) и патологических телесных ощущений, варьирующих по интенсивности от субъективно незначимых до выраженных острых аллопатических феноменов. Следует отметить, что транзиторные жалобы на боль в области жевательной мускулатуры (миалгию) и разлитые боли, усиливающиеся при нагрузке на жевательный аппарат (миофасциальный болевой синдром), а также на мышечную дисфункцию (как последствие стресса и/или нагрузки на жевательный аппарат) в острой форме могут переносить и здоровые индивидуумы. Однако если болезненное состояние наблюдается длительно (более 6 месяцев), то необходимо провести полипрофессиональное обследование с участием стоматолога, невролога, психотерапевта, позволяющее диагностировать СБД ВНЧС. Обследованные пациенты с СБД ВНЧС клинически неоднородны и требует клинической дифференциации, а именно — различия объединенной группы пациентов с мышечной дисфункцией, сопровождающейся болью и эмоциональным реагированием на нее (тревогой и незначительными депрессивными симптомами) и группы пациентов с СР (и проявлениями на его фоне генерализованной тревожности). По результатам проведенного исследования удалось установить, что у значительной части больных с СБД ВНЧС помимо собственно алгических явлений, имеется гипертонус лицевых мышц, характер и степень выраженности которого требуют не только специальной диагностической оценки, но и проведения в последующем направленного лечения.

Так, результаты клинического обследования больных с СБД ВНЧС позволили выделить три клинические группы [6]:

- 1) с изолированной (мышечно-тонической) симптоматикой;
- 2) со смешанной (сочетание мышечно-тонических и соматоформных проявлений) симптоматикой;
- 3) с соматоформной симптоматикой.

Клинический пример. Пациентка Д., 55 лет. Жалобы на девиацию нижней челюсти, которая возникает в утреннее время и стабильно держится до вечера (визуально изменяя лицо), жжение в лице, во рту, пониженный фон настроения, расстройство сна. Анамнез заболевания. В 2018 году появились жалобы на бессонницу, выраженное снижение настроения, отсутствие аппетита, страх закрыть глаза, страх, что лицо сместится в сторону, жжение в области головы, слизистой рта, приступы сердцебиения, снижение памяти. В 2019 году развились жалобы на периодические боли в левой половине шеи, скованность мышц, «каменное лицо, ощущение, будто оно умерло» (больше справа), «деревянную походку», обеспокоенность возможностью серьезного заболевания (т. к. перестала ощущать результаты от упражнений йогой), сенестопатическое ощущение того, что «словно правое полушарие головного мозга ниже, левое — выше, а в лобной области все спутанно». Полтора года назад во время похорон близкого человека почувствовала изменения в своем состоянии: «что-то поменялось в голове, словно кольцо перевернулось, либо как полушария по-

менялись». После чего стали возникать приступы панических атак — с декабря 2018 года 2 р/неделю до полугода. Приступы удушья, ощущения скручивания тела, чувство зябкости. Отмечала перемены своего характера, в преморбиде описывает себя энергичной, успешной, жизнерадостной. Стала плаксивой, «капризной». Появилось безразличие к жизни. Но одновременно с этим получает удовольствие от любимых дел, от занятий йогой. Стала возникать мышечная скованность, большие с правой стороны тела, слева ощущала «слабость и вялость мышц». В течение года снижен аппетит, но в весе не теряла; со слов, поправилась на 3–5 кг. Головные боли. Нарушения сна: говорит, что «никогда не спала в течение года»; уточняя, рассказывает, что в течение суток часто спала по 15–30 минут («целый день была в постели»). Стала отмечать «неадекватные поступки» со своей стороны — импульсивное желание купить итальянские коробки, «чтобы свитера дышали», купив которые — оставила их в коридоре, не распаковывая; мысли о том, что домашний кот мешает всем жить и от него надо избавиться (после того, как он испортил напольное покрытие). Было страшно оставаться дома одной, так как ей могло стать плохо, а рядом никого не будет, — из-за чего уходила из дома в поликлинику, сидела возле кабинета врача. Неоднократно обращалась в частные клиники неврологической специализации, от лечения в которых эффекта не наблюдала. 31 декабря в связи с развившейся панической атакой вызвали СМП, была доставлена в неврологическое отделение городской больницы, где ей сказали о необходимости консультации психиатра. Приехав домой, пациентка самостоятельно вызвала психиатрическую бригаду скорой помощи, была госпитализирована. Также в течение зимы периодически возникали суицидные мысли, намерения, планировала действия, рассказывала об этом сестре, говорила, как и что дальше делать родственникам. Описывала сенестопатические ощущения следующими словами: «словно голова раздувается и сжимается, жжение во рту, это было так невыносимо, что возникали такие нехорошие мысли». Описала выбранный способ суицида — хотела уйти в лес легко одетой, без еды, «чтобы, свернувшись калачиком на земле, тихонько замерзнуть». Мысли о семье удерживали от совершения данной попытки. После проведенного лечения сохраняется жжение во рту, девиация нижней челюсти стала менее выражена. По ночам возникают суицидные мысли (говорит о суицидных намерениях, если не сможет выйти на работу), однако отмечает, что «чувствует себя хорошо, появилась жизнерадостность». Наблюдалась у невролога с диагнозом: «СБД ВНЧС. Бруксизм, гипертонус, девиация нижней челюсти. Диссоциативное (конверсионное) расстройство сенсорного восприятия и расстройства движения (под вопросом). Сенестопатии (F45.8, K.07.6).

Клинический пример. Пациентка Н., 35 лет. Жалобы на неустойчивое настроение с тенденцией к снижению, слабость, апатию, уменьшение активности и работоспособности, «упадок сил»; неприятные ощущения в нижней челюсти в левой половине в виде болей в губе, жжение, онемение, тревожность, внутренний дискомфорт, напряжение в мышцах тела; нарушение сна. Анам-

незabолевания. В декабре 2018 года стала ощущать боли в нижней челюсти. На консультации стоматолога была рекомендована операция по удалению нижнего 8-го зуба слева, которая была успешно выполнена под общим наркозом. В ноябре 2019 г. — вновь появились боли в нижней челюсти, слева. На рентгенологическом снимке, со слов, обнаружен остаток медицинского бура. Была проведена операция, остаток инструмента извлечен (4 часа под местной анестезией). После операции нарушился сон, стала спать по 2 часа за ночь, появилась тревога, стали беспокоить «навязчивые» мысли — «не остался ли по-прежнему остаток инструмента в нижней челюсти», появилось ощущение «кома в горле», мышечный спазм в нижней части лица, учащенное сердцебиение, стала высказывать идеи бесперспективности, видеть «окружающее как сквозь пелену...», сильно похудела. В 2020 году, по рекомендации стоматологов, начала лечение парестезии, которая осталась после операции, на фоне лечения усилились боли, появился выраженный отек, ухудшилось эмоциональное состояние. По назначению невропатолога начала принимать антидепрессанты с положительным эффектом. Анамнез жизни. Родилась в полной семье. Единственный ребенок. Роды и раннее развитие без особенностей. Мать пациентки по характеру мнительная, тревожная, ипохондричная, раздражительная, конфликтная. Отец пациентки, когда ей было 2 года, стал инвалидом после травмы. С семьей не жил. В детский сад пошла в 1,5 года. По рассказам матери, ДДУ посещала со слезами, не желала оставаться без матери. В 7-летнем возрасте пациентку переучивали с левши на правшу, что, с ее слов, «вызвало большой стресс, появились боли в животе, врачи диагностировали гастрит». Школу окончила без троек, классы не дублировала. По характеру, со слов, всегда была веселая, общительная, добрая, открытая и, вместе с тем, тревожная, мнительная, ипохондричная; если сильно тревожилась, то испытывала тошноту, доходящую до рвоты. После окончания школы поступила в институт, училась хорошо, практически все предметы давались легко. Работала, занималась собственным бизнесом. Неврологический статус. Очаговой неврологической симптоматики нет. Лицо симметрично. При пальпации жевательной мускулатуры выявляется болезненность в *m. masseter*, *m. temporalis* (5 баллов по ЦРШ), девиация нижней челюсти при широком открывании рта (в сторону), ограничения открывания рта нет. Диагноз: F45.4 Устойчивое соматоформное болевое расстройство, тревожно-сенестопатический синдром. K07.6 СБД ВНЧС с мышечно-тоническим синдромом.

Основные методы лечения СБД ВНЧС

Лечение пациентов с синдромом болевой дисфункции остается одной из наиболее сложных и актуальных проблем современной стоматологии. Фармакотерапия включает применение обезболивающих, противовоспалительных средств, миорелаксантов. С целью купирования острого болевого синдрома, сопровождающего воспалительные и дегенеративные заболевания суставов, препаратом выбора был нестероидный противовоспалительный препарат (НПВП) — селектив-

ный ингибитор циклооксигеназы-2 (ЦОГ-2). Относится к классу оксикамов, является производным еноловой кислоты. Препарат оказывает противовоспалительное, анальгезирующее действие. Механизм действия связан со снижением биосинтеза простагландинов в результате угнетения ферментативной активности ЦОГ-2. Селективный ингибитор ЦОГ-2 рекомендовано вводить в/м в течение первых 3 дней в дозе 15 мг. В дальнейшем лечение проводят пероральными формами в дозе 7,5 мг 2 раза в сутки, либо 15 мг 1 раз/сут.[4]. Больным с высоким риском развития кровотечений нестероидные противовоспалительные препараты назначают «под прикрытием» омепразола или фамотидина по 20–40 мг/сут. Основной задачей использования миорелаксантов становится одновременная ликвидация боли и мышечного спазма [1]. Тизанидина гидрохлорид рекомендован как препарат выбора среди миорелаксантов для лечения боли, вызванной мышечным спазмом. Цель лечения гипертонуса жевательных мышц — релаксация мышц и ликвидация мышечной боли.

Миорелаксанты — это традиционно используемые препараты, направленные на мышечную релаксацию и устранение боли, оказываются эффективными при легкой или умеренной форме напряжения жевательных и лицевых мышц, при пальпации которых нет болезненности. Снижая патологический гипертонус мышц, они не только уменьшают выраженность боли, но и снижают потребность в приеме НПВП.

Из препаратов этой группы в амбулаторной практике наиболее безопасно применение толперизона гидрохлорида по 150–300 мг 2–3 раза в сутки внутрь или по 100 мг 1–2 раза в сутки внутримышечно. Выбор толперизона гидрохлорида для амбулаторной практики обусловлен благоприятным сочетанием эффективности и безопасности этого препарата. В отличие от других препаратов этой группы, толперизон не вызывает головокружения, не влияет на скорость реакций и способность управлять транспортными средствами [1].

Возможно использование агониста ГАМК-рецепторов (баклофен), являющегося центральным миорелаксантом. Действием баклофена является снижение тонуса мышц и анальгезирующий эффект. Агонист ГАМК-рецепторов в дозе 20 мг в сутки может быть рекомендован для купирования болевого синдрома, преимущественно с миофасциальным синдромом при средней и тяжелой степени выраженности болей у пациентов с СБД ВНЧС.

Ботулинотерапия (метод лечения мышечной спастичности жевательной мускулатуры ботулотоксином)

Механизм действия ботулотоксина типа А (БТА) заключается в блокаде выделения ацетилхолина из пресинаптической мембраны путем связывания транспортного белка. Процесс диффузии, связывания с пресинаптической терминалью и блокады транспортного белка занимает от 1 до 3 суток, поэтому эффект миорелаксации начинает проявляться через несколько дней после инъекции БТА в мышцы. Предложенный метод позволяет достичь максимального расслабления жевательной мускулатуры с использованием терапевтических доз ботулинотокси-

на типа А и способствует формированию нормальной функции без дисфункциональных и тонических расстройств, без использования лекарственных препаратов, оказывающих системное действие на организм (антидепрессантов) [8].

Лечение СБД ВНЧС является комплексным и основано на сочетании курса нейролептиков, антиконвульсантов в малых дозах, миорелаксантов, психотерапии. Применение нейролептиков (сонапакс, сероквель и т.д.) и антиконвульсантов (ламотриджин и т.д.) позволяет существенно уменьшить проявления непсихотических психопатологических нарушений, уменьшить раздражительность, тревожность, дезорганизацию мышления.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При соматоформном болевом расстройстве орофациальной области в практической сети чаще всего применяется односторонний лечебный подход, что означает отсутствие полноценной патогенетически обоснованной терапии [37]. Происходит своего рода игнорирование психопатологических особенностей проявления заболевания, все терапевтические усилия сосредоточиваются на телесной стороне страдания, что, в свою очередь, существенно снижает эффективность лечения. Существующие сложности в терапевтических подходах связаны с клиническим своеобразием этой группы психических расстройств. С одной стороны, при СР соматический ряд симптомов занимает первый план в картине болезни. С другой стороны, квалификация состояния как СР подразумевает психическое происхождение соматических феноменов и заставляет внимательно относиться к психическому ряду симптомов — клинически менее актуальному, чем соматический ряд. Возникает определенный диагностический конфликт в оценке первичности и взаимного влияния между психическими и соматическими симптомами в картине соматоформного расстройства. В связи с этим важным этапом лечения патологии височно-нижнечелюстного сустава является идентификация и коррекция эмоциональных расстройств, поведенческих нарушений [10].

Литература

1. Астапенко А. В., Яковлев А. Н., Тарасевич М. И., Зубрицкий С. М. Мидокалм в клинической практике: эффективность и безопасность // Медицинские новости. 2016; 3: 57–61.
2. Барадина И. Н., Рубникович С. П., Докукина Т. В., Минзер М. Ф. Особенности диагностики пациентов с мышечно-суставной дисфункцией зубочелюстной системы в сочетании с патологической стираемостью зубов // Стоматолог. 2014; 1: 50–54.
3. Булычева Е. А. Дифференцированный подход к разработке патогенетической терапии больных с дисфункцией височно-нижнечелюстного сустава, осложненной гипертонией жевательных мышц: автореф. дис. ... д-ра мед. наук. СПб., 2010. 31 с.
4. Котова О. В., Акарачкова Е. С. Нимесулид: эффективность и безопасность применения // Consilium Medicum. 2016; 18 (2): 100–103.
5. Коцюбинская Ю. В., Сафонова Н. Ю. Соматоформное болевое расстройство в орофациальной области // Медицинский Алфавит. М.: АльфаМед, 2018; 3. 27 (364): 42–45.

6. Коцюбинская Ю. В., Цымбалистов А. В. Неврологические и психопатологические проявления синдрома болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава: клиника, диагностика, терапия: моногр. Белгород: ИД «БелГУ» НИУ «БелГУ», 2022. 102 с.
7. Коцюбинская Ю. В., Михайлов В. А., Мазо Г. Э., Ашнокова И. А. Миофасциальный болевой синдром при дисфункции височно-нижнечелюстного сустава // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2019; 119 (1): 21–26. doi: 10.17116/jnevro201911911121.
8. Патент № 2731694 С1 Российская Федерация, МПК А61К 38/00, А61Р 21/00. Способ лечения мышечно-тонических нарушений жевательной мускулатуры: № 2019137243: заявл. 19.11.2019; опубл. 08.09.2020 / В. А. Михайлов, Ю. В. Коцюбинская, Д. В. Захаров, Т. А. Лопушанская; заявитель Федеральное Государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева» Министерства здравоохранения Российской Федерации.
9. Пережогин Л. О. Соматоформные расстройства. Лечение, диагностика, профилактика. Клинические рекомендации. М., 2015. 22 с.
10. Пузин М. Н., Марулиди Р. Г., Шубина О. С. Биоповеденческая терапия расстройства височно-нижнечелюстного сустава // Биоуправление-4: Теория и практика. Новосибирск. 2002: 252–259.
11. Сеницына Т. М., Шахметова О. А. Комплексный подход к лечению мышечно-суставной дисфункции ВНЧС с выраженной болевой симптоматикой // Клиническая стоматология. 2015; 4: 108–109. <http://elib.fesmu.ru/elib/Article.aspx?id=328653>.
12. Beecroft E. V., Durham J., Thomson P. Retrospective examination of the healthcare «journey» of chronic orofacial pain patients referred to oral and maxillofacial surgery // Br. Dent J. 2013. 214 (5): E12.
13. Bonato L. L., Quinelato V., Cataldo de Felipe Cordeiro P., Rezende Vieira A., Granjeiro J. M., Tesch R., Casado P. L. Polymorphisms in COMT, ADRB2 and HTR1A genes are associated with temporomandibular disorders in individuals with other arthralgias // Cranio. 2021 Jul; 39 (4): 351–361. doi: 10.1080/08869634.2019.1632406.
14. Chow J. C., Cioffi I. Effects of trait anxiety, somatosensory amplification, and facial pain on self-reported oral behaviors // Clin. Oral. Investig. 2019 Apr; 23 (42): 1653–1661. <https://doi.org/10.1007/s00784-018-2600-1>.
15. Diatchenko L., Slade G. D., Nackley A. G., Bhalang K., Sigurdsson A., Belfer I., Goldman D., Xu K., Shabalina S. A., Shagin D., Max M. B., Makarov S. S., Maixner W. Genetic basis for individual variations in pain perception and the development of a chronic pain condition // Hum. Mol. Genet. 2005 Jan 1; 14 (1): 135–143. doi: 10.1093/hmg/ddi013.
16. Diatchenko L., Anderson A. D., Slade G. D. et al. Three major haplotypes of the β 2 adrenergic receptor define psychological profile, blood pressure, and the risk for development of a common musculoskeletal pain disorder // Am. J. Med. Genet. 2006; 141: 449–462.
17. Diatchenko L., Fillingim R. B., Smith S. B. et al. The phenotypic and genetic signatures of common musculoskeletal pain conditions // Nat. Rev. Rheumatol. 2013; 9: 340–350.
18. De Leeuw R. Internal derangements of the temporomandibular joint // Oral Maxillofac Surg. Clin. North Am. 2008 May; 20 (2): 159–168. doi: 10.1016/j.coms.2007.12.004.
19. De Souza Tesch R., Ladeira Bonato L., Quinelato V., Ladeira Casado P., Rezende Vieira A., Granjeiro J. M., Góes C. Evaluation of genetic risk related to catechol-O-methyltransferase (COMT) and β 2-adrenergic receptor (ADRB2) activity in different diagnostic subgroups of temporomandibular disorder in Brazilian patients // Int. J. Oral Maxillofac Surg. 2019 Jul 5. doi: 10.1016/j.ijom.2019.06.027.
20. Dworkin S. F., Le Resche L. Research diagnostic criteria for temporomandibular disorders: review, criteria, examinations and specifications, critique // J. Craniomandib Disord. 1992; 6 (4): 301–355.

21. *Fassicollo C. E., Machado B. C. Z., Garcia D. M., de Felício C. M.* Swallowing changes related to chronic temporomandibular disorders // *Clin. Oral Investig.* 2018. doi: 10.1007/s00784-018-2760-z.
22. *Fernandes G., Gonçalves D. A. G., Conti P.* Musculoskeletal Disorders // *Dent. Clin. North Am.* 2018 Oct; 62 (4): 553–564. doi: 10.1016/j.cden.2018.05.004.
23. *Fillingim R. B., Wallace M. R., Herbstman D. M. et al.* Genetic contributions to pain: a review of findings in humans // *Oral Dis.* 2008; 14: 673–682.
24. *Greene C. S., Obrez A.* Treating temporomandibular disorders with permanent mandibular repositioning: is it medically necessary? // *Oral Surg. Oral Med. Oral Pathol. Oral Radiol.* 2015 May; 119 (5): 489–498. doi: 10.1016/j.oooo.2015.01.020.
25. *Haller H., Cramer H., Lauche R., Dobos G.* Somatoform Disorders and Medically Unexplained Symptoms in Primary Care // *A Systematic Review and Meta-analysis of Prevalence Dtsch Arztebl Int.* 2015 Apr 17; 112 (16): 279–287. doi: 10.3238/arztebl.2015.0279.
26. *Helkimo M.* Epidemiological surveys of dysfunction of the masticatory system // *Oral Sci. Rev.* 1976; 7: 54–69. Review.
27. *Hermann G. E., Holmes G. M., Rogers R. C.* TNF α modulation of visceral and spinal sensory processing // *Curr. Pharm. Des.* 2005; 11: 1391–1409.
28. *Khasar S. G., Green P. G., Miao F. J., Levine J. D.* Vagal modulation of nociception is mediated by adrenomedullary epinephrine in the rat // *Eur. J. Neurosci.* 2003; 17: 909–915.
29. *Le Resche L., Mancl L. A., Drangsholt M. T., Huang G., Von Korff M.* Predictors of onset of facial pain and temporomandibular disorders in early adolescence // *Pain.* 2007; 129: 269–278.
30. *Lim P. F., Smith S., Bhalang K., Slade G. D., Maixner W.* Development of temporomandibular disorders is associated with greater bodily pain experience // *Clin. J. Pain.* 2010; 26: 116–120.
31. *Macfarlane T. V., Kenealy P., Kingdon H. A., Mohlin B., Pilley J. R., Mwangi C. W., Hunter L., Richmond S., Shaw W. C.* Orofacial pain in young adults and associated childhood and adulthood factors: results of the population study. United Kingdom // *Community Dent. Oral Epidemiol.* 2009 Oct; 37 (5): 438–450. doi: 10.1111/j.1600-0528.2009.00482. x.
32. *Mannisto P. T., Kaakkola S.* CatecholO-methyltransferase (COMT) biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of new selective COMT inhibitors // *Pharmacol. Rev.* 1999; 51: 593–628.
33. *Marbach J. J., Lennon M. C., Dohrenwend B. P.* Candidate risk factors for temporomandibular pain and dysfunction syndrome: psychosocial, health behavior, physical illness and injury // *Pain.* 1988 Aug; 34 (2): 139–151.
34. *Miller J. R., Mancl L.* Risk factors for the occurrence and prevention of temporomandibular joint and muscle disorders: lessons from 2 recent studies // *Am J. Orthod. Dentofacial. Orthop.* 2008; 134: 537–542.
35. *Moreno-Fernandez A. M., Jimenez-Castellanos E., Iglesias-Linares A.* Fibromyalgia syndrome and temporomandibular disorders with muscular pain // *A Review Mod. Rheumatol.* 2017; 27 (2): 210–216.
36. *Nifosi F., Nardini G., Violato E., Manfredini D., Pavan C.* Psychopathology and Clinical Features in an Italian Sample of Patients with Myofascial and Temporomandibular Joint Pain: Preliminary Data // *Int J. psychiatry in medicine.* 2007; 37 (3): 283–300.
37. *Nikolaos N. G., Keller L., Rammelsberg P., Kronmüller K. T.* Anxiety and depression in patients with chronic temporomandibular pain and in controls // *Journal of Dentistry.* 2010; 38 (Issue 5): 369–376.
38. *Österlund C., Berglund H., Åkerman M., Nilsson E., Petersson H., Lam J., Alstergren P.* Diagnostic criteria for temporomandibular disorders: Diagnostic accuracy for general dentistry procedure without mandatory commands regarding myalgia, arthralgia and headache attributed to temporomandibular disorder // *J. Oral Rehabil.* 2018 Jul; 45 (7): 497–503. doi: 10.1111/joor.12643.

39. *Penlington C., Araújo-Soares V., Durham J.* Predicting Persistent Orofacial Pain: The Role of Illness Perceptions, Anxiety, and Depression // *JDR Clin. Trans Res.* 2019 May 7; 2380084419846447. doi: 10.1177/2380084419846447.
40. *Sancio-Gonçalves F.C., de Abreu M. H., Netto Soares J. M., Amaral S. A., Barbosa Porfírio F. M., Naves M. D., Abdo E. N.* Stylohyoid complex ossification in temporomandibular disorder: a case-control study // *J. Prosthet. Dent.* 2013 Feb; 109 (2): 79–82. doi: 10.1016/S0022-3913 (13) 60019-0.
41. *Schiffman E., Ohrbach R., Truelove E., Look J.* Diagnostic Criteria for Temporomandibular Disorders (DC/TMD) for Clinical and Research Applications: recommendations of the International RDC/TMD Consortium Network and Orofacial Pain Special Interest Group // *J. Oral Facial Pain Headache.* 2014 Winter; 28 (1): 6–27. doi: 10.11607/jop.1151.
42. *Slade G. D., Diatchenko L., Ohrbach R., Maixner W.* Orthodontic treatment, genetic factors, and risk of temporomandibular disorder // *Semin. Orthod.* 2008; 14: 146–156. doi: 10.1053/j.sodo.2008.02.005
43. *Slade G. D., Sanders A. E., Bair E., Brownstein N., Dampier D., Knott C., Fillingim R., Maixner W. O., Smith S., Greenspan J., Dubner R., Ohrbach R.* Preclinical episodes of orofacial pain symptoms and their association with health care behaviors in the OPPERA prospective cohort study // *Pain.* 2013 May; 154 (5): 750–760. doi: 10.1016/j.pain.2013.01.014.
44. *Smith S. B., Maixner D. W., Greenspan J. D. et al.* Potential genetic risk factors for chronic TMD: genetic associations from the OPPERA case control study // *Pain.* 2011; 12: T92–T101.
45. *Shueb S., Nixdorf D., John M., Alonso B. F., Durham J.* What is the impact of acute and chronic orofacial pain on quality of life? // *J. Dent.* 2015. 43 (10): 1203–1210.
46. Orofacial pain: guidelines for assessment, diagnosis, and management (The American Academy of Orofacial Pain) / de Leeuw R., Klasser G., editors. 5th edition. New York: Quintessence Publishing Co, 2013. 312 p.
47. *Younger J. W., Shen Y. F., Goddard G. et al.* Chronic myofascial temporomandibular pain is associated with neural abnormalities in the trigeminal and limbic systems // *Pain.* 2010; 149: 222–228.

Список сокращений

БТА — ботулинический токсин А

ВАШ — визуальная аналоговая шкала

ВНЧС — височно-нижнечелюстной сустав

МРТ — магнитно-резонансная томография

МФБСЛ — миофасциальный болевой синдром лица

СБД ВНЧС — синдром болевой дисфункции височно-нижнечелюстного сустава

СР — соматоформное расстройство

ЦРШ — Цифровая рейтинговая шкала оценки боли

ЦОГ-2 — циклооксигеназа-2

СОМТ — катехол-О-метилтрансфераза

SCL-90-R — Symptom Check List-90-Revised

Дифференцированная коррекция спастических синдромов при заболеваниях и травмах ЦНС

М. Н. Клочков, Т. А. Скоромец, А. Г. Нарышкин, А. В. Второв, М. М. Бондарева,
С. А. Катышев, В. П. Минеев, И. А. Орлов

ВВЕДЕНИЕ

Спастический синдром (СС) является актуальной проблемой нынешнего времени в связи с высокой частотой возникновения, снижением качества жизни, выраженной инвалидизацией пациента, сопровождающим высоким тонус болевым синдромом и отсутствием четких алгоритмов для подбора определенного метода лечения. Определений, что же такое спастичность, можно насчитать около десятка. Основными из них являются следующие.

J. Lance (1980): спастичность — это двигательное нарушение, являющееся одним из компонентов синдрома верхнего мотонейрона и характеризующееся повышением тонических рефлексов на растяжение (или мышечного тонуса) в сочетании с повышением сухожильных рефлексов.

P. Delwade (1987): синдром верхнего мотонейрона характеризуется парезом, утратой ловкости и спастичностью вследствие (зависящего от скорости) растормаживания тонического рефлекса растяжения. Delwade определяет спастичность следующим образом: «Спастичность представляет собой двигательное нарушение, характеризующееся зависящим от скорости возрастанием тонических рефлексов растяжения (мышечного тонуса), повышением сухожильных рефлексов, что является результатом гипервозбудимости рефлекса растяжения как одного из компонентов синдрома верхнего мотонейрона».

J. Noth (1991): спастичность развивается после супраспинального или спинального поражения нисходящих двигательных систем при обязательном вовлечении в процесс кортикоспинального тракта.

Оксфордский толковый словарь общей медицины (2002): спастичность — состояние повышенного мышечного тонуса, при котором конечность оказывает сопротивление выполнению ей движений. Максимум этого сопротивления приходится на начало движения.

Согласно учению Гурфинкеля (1965) и Д. К. Лунева (1974) мышечный тонус рассматривается как рефлекс на растяжение, подвергающийся сложному комплексу угнетающих и активизирующих влияний, исходящих из разных уровней головного мозга.

Основными причинами возникновения СС являются: черепно-мозговая и спинальная травма (ЧМТ), детский церебральный паралич (ДЦП), острое нарушение мозгового и спинального кровообращения, аноксическое поражение головного мозга, нейродегенеративные и демиелинизирующие заболевания, болезнь Штрюмпеля, инфекционное поражение ЦНС.

Эпидемиология и распространенность

По данным Всемирной организации здравоохранения спастичность отмечается более чем у 12 млн человек во всем мире. В России официальной статистики по приросту спастического синдрома нет. Имеются сведения о частоте возникновения СС для каждой нозологической формы, его вызывающей.

По мнению Д. М. Овсянникова и соавт., за последние 10–15 лет произошло ухудшение эпидемиологической обстановки с черепно-мозговой травмой и распространенность ЧМТ в России достигла от 310 до 680 случаев на 100 тыс. населения в год [1]. По данным, опубликованным M. Sendroy-Terrill, G. G. Whiteneck, C. A. Brooks, у пациентов, получивших черепно-мозговую травму, спастичность возникает в 18% и отмечается зависимость между возникновением СС и нахождением пациента в бессознательном состоянии [2].

По данным ВОЗ частота встречаемости закрытой позвоночно-спинно-мозговой травмы составляет 0,6 на 1000 человек [3]. Неосложненная травма позвоночника встречается в 50–54% случаев, при этом мужчины составляют 58,2–65,5% от общего числа пострадавших, женщины — 34,5–41,8% [4]. Частота возникновения спастичности у пациентов, получивших ЗПСМТ, составляет 65% [5].

Частота встречаемости детского церебрального паралича в большинстве стран мира составляет от 2 до 7 случаев на 1000 человек детского населения. В РФ распространенность ДЦП от 2 до 4 случаев на 1000 человек детского населения [6, 7]. Спастический синдром возникает примерно в 80% при установке диагноза ДЦП [8].

Ежегодно в мире регистрируется около 2000 новых случаев острого нарушения мозгового кровообращения на 1 млн человек. В России ежегодно регистрируется 350–400 новых случаев на 100 тыс. населения [9]. Спастичность у пациентов, перенесших острое нарушение мозгового кровообращения, по данным различных авторов, возникает в 65% случаев.

Острое нарушение спинального кровообращения — достаточное редкое заболевание, которое составляет 1–2% от всех невровазкулярных патологий [10], при этом частота встречаемости спастического синдрома при данной патологии в современной литературе не описана.

Рассеянный склероз в РФ встречается от 25 до 70 случаев на 100 тыс. населения, в зависимости от региона проживания. По данным регистра Североамериканского научного комитета по РС (North American Research Committee on Multiple Sclerosis) за 1999–2003 гг., включающего более 20 тыс. пациентов, 50% больных имели незначительные проявления спастичности, 17% — среднюю степень выраженности спастического синдрома, 17% — тяжелую форму, 16% не отмечали повышение мышечного тонуса.

Семейная наследственная спастическая параплегия (болезнь Штрюмпеля) всегда сопровождается повышением мышечного тонуса при частоте выявления 3,8 случая на 100 тыс. населения.

Патофизиология спастического синдрома

В 1980 г. австралийский невролог J. Lance назвал спастический синдром компонентом синдрома верхнего мотонейрона (СВМ). Помимо повышения мышечного тонуса, СВМ проявляется мышечной слабостью, повышением сухожильных рефлексов и возникновением пирамидных знаков. Возникает данный синдром при поражении пирамидных и экстрапирамидных путей, в зависимости от уровня поражения, может проявляться как на стороне возникшего очага, так и на противоположной. В основе механизма возникновения СВМ лежат следующие процессы: при поражении ЦНС происходит повреждение супраспинальных структур, пирамидных и экстрапирамидных проводников, что влечет за собой изменение баланса тормозных и возбуждающих влияний на сегментарном уровне. Блокада надсегментарных влияний приводит к денервации α - и g -мотонейронов и запускает процесс перестройки работы сегментарного аппарата. Развивается гипертонус мотонейронов, меняются синаптические связи с денервированными интернейронами, в результате чего механизмы реципрокного торможения через вставочные клетки Реншоу становятся неэффективными, что еще больше увеличивает возбудимость мотонейронов. Меняется обработка афферентного сигнала к α -мотонейронам, развивается избыточная афферентация, что также повышает рефлекторную возбудимость и сопровождается развитием болезненных мышечных спазмов. Мышечный спазм, в свою очередь, ведет к дальнейшему усилению болевых ощущений и формированию сегментарных «порочных кругов» [11].

Лечение спастического синдрома

Лечение спастического синдрома является актуальной проблемой в наше время. По сравнению с 1990-ми гг., нельзя не отметить положительную динамику в лечении гипертонуса, эта динамика выражается в увеличении процента пациентов, вернувшихся на работу после перенесенных ОНМК, ЧМТ, ЗПСМТ и т.д., что в свою очередь благотворно сказывается на экономическом состоянии нашей страны. Методы лечения спастичности активно развиваются, проводятся попытки изобрести новые, поскольку в уже существующих методах имеются как положительные стороны, так и отрицательные. На сегодняшний день основными методами лечения спастичности являются:

1. Медикаментозная терапия (пероральный прием миорелаксантов центрального действия).
2. Введение в спастичные мышцы ботулинического токсина (тип А).
3. Интратекальная баклофеновая терапия (ИТБТ).
4. Селективная дорзальная ризотомия (СДР).

Целью всех перечисленных методов лечения является снижение мышечного тонуса, увлечение объема активных и пассивных движений, избавление от боли, вызываемой мышечными спазмами, облегчение ухода за пациентом.

Медикаментозная терапия

Суть медикаментозной терапии в назначении миорелаксантов центрального действия для перорального приема. Основными препаратами данной группы являются Баклофен, Тизанидин, Толперизон.

Баклофен (Баклосан) представляет собой аналог гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК), который связывается с пресинаптическими ГАМК-рецепторами, приводя к уменьшению выделения возбуждающих аминокислот (глутамата, аспартата) и подавлению моно- и полисинаптической активности на спинальном уровне, что и вызывает снижение спастичности. Препарат обладает умеренным центральным анальгезирующим действием. Начальная доза препарата составляет 5–15 мг/сут. (в один или три приема), затем дозу увеличивают на 5 мг каждый день до получения желаемого эффекта. Препарат принимают во время еды. Максимальная суточная доза баклофена для взрослых составляет 100 мг. Побочные эффекты чаще проявляются сонливостью, головокружением, слабостью, усталостью. Возможно возникновение тошноты, запоров и диареи, артериальной гипертонии, усиление атаксии, появление парестезий. Необходимо с осторожностью применять при лечении больных пожилого возраста, пациентов, перенесших инсульт, пациентов с язвенной болезнью желудка и двенадцатиперстной кишки. Баклофен противопоказан при эпилепсии, наличии судорог в анамнезе [12, 13].

Тизанидин (Сирдалуд) — миорелаксант центрального действия, агонист альфа-2-адренергических рецепторов. Препарат снижает спастичность вследствие подавления полисинаптических рефлексов на уровне спинного мозга, что может быть вызвано угнетением высвобождения возбуждающих аминокислот L-глутамата и L-аспартата и активацией глицина, снижающего возбудимость интернейронов спинного мозга. Тизанидин также обладает умеренным центральным анальгетическим действием. Препарат эффективен при церебральной и спинальной спастичности, а также при болезненных мышечных спазмах. Начальная доза препарата составляет 2–6 мг/сут. в один или три приема, при подборе увеличение дозы происходит на 3-й день на 2 мг. Средняя терапевтическая доза составляет 12–24 мг/сут, максимальная доза — 36 мг/сут. В качестве побочных эффектов могут возникнуть сонливость, сухость во рту, головокружение и гипотония. Антиспастический эффект тизанидина сопоставим с эффектом баклофена, однако тизанидин при адекватном подборе дозировки лучше переносится, т. к. не вызывает общей мышечной слабости и не усиливает мышечную слабость в парализованной конечности [14, 15].

Толперизон (Мидокалм) — препарат центрального действия, угнетает каудальную часть ретикулярной формации и обладает Н-холинолитическими свойствами. Толперизон снижает активность спинальных нейронов, участвующих в формировании спастичности, путем ограничения потока натрия через мембрану нервных клеток. Наиболее часто используется по 300–450 мг/сут. в два или три приема. Снижение мышечного тонуса при назначении толперизона иногда сопровождается сосудорасширяющим действием, что следует учитывать при назначе-

нии больным с тенденцией к артериальной гипотонии. Также препарат может вызывать или усиливать у больных недержание мочи [17].

Данный метод лечения хорошо подходит для пациентов со спастическим синдромом на уровне 1–2 балла по модифицированной шкале Ашворта (Modified Ashworth scale, MAS). При более выраженном гипертонусе необходимы высокие и очень высокие дозировки препаратов, что зачастую провоцирует появление побочных эффектов, и обычно побочные эффекты возникают раньше достижения мышечной релаксации.

Терапия ботулиническим токсином типа А

Ботулинический токсин типа А является сложной по строению крупной белковой молекулой с массой 900 кДа, обладает металлопротеиназной активностью, расщепляя транспортный белок SNAP25 (synaptosomal-associated protein, 25kD). В результате нарушается холинергическая передача за счет блокады высвобождения ацетилхолина в нервномышечных и вегетативных постганглионарных синапсах, а также блокируется высвобождение болевых нейромедиаторов (кальцитонингенродственный пептид, субстанция Р и др.) в терминалях чувствительных волокон [17]. За счет этого достигается расслабление спастичной мышцы. Длительность мышечной релаксации составляет в среднем 3–4 месяца. Кроме миорелаксирующего эффекта было выявлено антиноцицептивное действие БТА, обусловленное комплексным механизмом воздействия на периферическом и центральном уровнях нервной системы, которое напрямую не зависит от воздействия на нервно-мышечную передачу. Исследования показали, что в зоне действия препарата ингибируется высвобождение альгогенных провоспалительных медиаторов, таких как глутамат, кальцитонин-генсвязанный пептид и субстанция Р из периферических терминалей первичных афферентов (ноцицепторов), что играет важную роль в процессах вазодилатации, нейрогенного воспаления и генерации боли, вследствие чего достигается анальгетический эффект [18–20].

Препарат вводится внутрь пораженной мышцы, для исключения возможности промаха используется УЗИ-навигация или электромиографический контроль. Расчет дозировки определяется инструкцией, где описано необходимое количество препарата для каждой мышцы. Оценка эффективности производится не ранее чем через две недели от момента введения. При недостаточном эффекте возможно дополнительное введение препарата в эту же мышцу, но в меньших дозах.

Метод лечения ботулиническим токсином показан как в качестве монотерапии спастичности, особенно пациентам с моно- или гемипарезом, так и в составе комплексной терапии, как способ еще большего улучшения эффекта после проведенного хирургического лечения гипертонуса.

Противопоказаниями для применения ботулинотерапии являются:

- заболевания, сопровождающиеся снижением мышечного тонуса (миастения, синдром Ламберта–Итона);
- лихорадка, острая фаза любого заболевания;

- беременность и период лактации.

Недостатками данного метода является дороговизна препарата БТА и частота визитов для введения (около 4 раз в год), обусловленная кратковременностью эффекта.

Инtrateкальная баклофеновая терапия

По своей сути ИТБТ — это нейромодуляция (терапевтическое изменение активности центральной, периферической или вегетативной нервной системы посредством электрических или фармакологических воздействий с использованием имплантируемых и не имплантируемых устройств). Помимо ИТБТ к ней относится стимуляция блуждающего нерва, спинного мозга и глубоких отделов головного мозга.

ИТБТ — это постоянное дозированное введение в субарахноидальное пространство спинного мозга жидкой формы баклофена посредством имплантируемого насоса (рис. 1) с силиконовым катетером.



Рис. 1. Внешний вид современной помпы

Помимо баклофена, устройство может заправляться морфином, местными анестетиками, препаратами для химиотерапии и другими разрешенными для эндolumбального введения препаратами. В современной баклофеновой помпе можно выделить порт катетера, заправочный порт, порт доступа к катетеру, шовную петлю, с помощью которой помпа фиксируется во время операции. На рисунке 1 видны резервуар для лекарства, ротор для подачи лекарства и компьютер, отвечающий за суточную подачу препарата, проведение расчетов даты следующей заправки и даты смены батареи. Помимо помпы в комплект входит силиконовый катетер с удлинителем, по которому лекарство поступает в субарахноидальное пространство.

Имплантация помпы

Ход операции: в положении пациента на правом боку осуществляется разрез кожи и подкожной клетчатки паравертебрально на уровне L4–5 справа. Обнажа-

ется мышечная фасция, пунктируется субарахноидальное пространство иглой Туохи из одноразового набора, необходимо получение спинномозговой жидкости.

Проводится введение эндолюмбального катетера по игле до 20 см, с контролем истечения ликвора через катетер. Накладывается кисетный шов на мышечную фасцию вокруг иглы Туохи. Мандрен катетера одновременно с иглой Туохи удаляются. Одноразовым интродьюсером устанавливается фиксатор люмбального катетера, затягивается кисетный шов, и фиксатор пришивается за «ушки» к фасции. Далее осуществляется подготовка пространства на фасции спины для петли катетера. После подготовки кармана катетер укладывается в него петлей. Затем производится разрез кожи и подкожной клетчатки справа в области живота по краю прямой мышцы живота. Формируется карман для помпы. Осуществляется гемостаз. Одноразовым туннелером формируется ход из раны в эпигастрии к поясничной ране, в туннель помещается дистальный отрезок люмбального катетера и выводится в брюшной карман. Люмбальный катетер и катетер помпы соединяются через коннектор. Проводится контроль состоятельности системы. Помпа фиксируется в подготовленном кармане тремя швами, свободная часть катетера укладывается кольцом под помпу. Рана зашивается послойно. Обработывается спиртом. Накладывается асептическая наклейка. Длительность операции примерно 1–1,5 часа. Включение помпы возможно сразу после операции. Устанавливается минимальная суточная доза, которая повышается каждые 24 часа на 20% до получения мышечной релаксации. После завершения подбора дозировки необходимо сообщить пациенту о дате следующего посещения для заправки помпы лекарственным препаратом.

Противопоказания для данного метода лечения:

- наличие эпилепсии (большие судорожные припадки);
- шизофрения и другие психиатрические заболевания;
- гиперчувствительность к баклофену;
- наличие инфекционного процесса в области имплантации;
- выраженная гидроцефалия;
- беременность и лактация;
- отсутствие эффекта от теста с баклофеном.

Стоит отметить, что спастичность, вызванная поражением спинного мозга, лучше реагирует на интратекальное введение баклофена, чем церебральная спастичность. Эффект от введения больше распространяется на нижние конечности.

Существует необходимость приездов для заправки лекарства в помпу. Медицинских центров РФ, осуществляющих обновление препарата, не так много, и зачастую пациентам приходится ездить в другие регионы.

Селективная дорзальная ризотомия

СДР — необратимое хирургическое воздействие на афферентное звено рефлекторной дуги, контролирующей мышечный тонус. Операция может быть проведена на корешках шейного и пояснично-крестцового отделов спинного мозга,

однако наибольшее распространение получили вмешательства на уровне пояснично-крестцового отдела спинного мозга для коррекции спастичности в мышцах ног у детей с ДЦП.

Описание операции

Исходно методика дорзальной ризотомии для коррекции спастичности, предложенная О. Foerster в 1908 г., заключалась в неселективном пересечении задних (чувствительных) корешков спинномозговых нервов. Однако риски, связанные с избыточной, неизбирательной деафферентацией и необходимостью удаления нескольких дужек позвонков для доступа к спинному мозгу (нередко приводившей к нестабильности позвоночника и сколиозу), превышали потенциальную пользу вмешательства. Методика не нашла распространения, однако спустя полвека было предложено частичное пересечение чувствительных корешков, основанное на предоперационной оценке функций пациента, а потом и селективная ризотомия под контролем интраоперационной миографии. W. J. Peacock и L. J. Agens усовершенствовали технику операции, предложив осуществлять доступ к корешкам не на уровне конуса спинного мозга, а дистальнее — на уровне конского хвоста, что позволило сократить частоту случаев дисфункции мочевого пузыря и кишечника. Техника операции по Peacock была и остается широко распространенной во всем мире. T. S. Park и J. M. Johnston модифицировали операционный доступ, ограничившись ламинэктомией на уровне одного позвонка. Это затрудняло проведение операции с технической точки зрения, но оставляло меньший послеоперационный рубец, уменьшало продолжительность послеоперационной боли, а также вероятность ятрогенной нестабильности позвоночника, что позволяло быстрее переходить к активной реабилитации пациента [21].

На сегодняшний день большинство нейрохирургических центров используют модификации операционной техники, предложенной W. J. Peacock, T. S. Park и J. M. Johnston. Во время операции пациент находится в положении на животе. Электромиографические датчики располагают на мышцах нижних конечностей и паховой области (анального сфинктера). Хирургический доступ к конусу и корешкам спинного мозга осуществляют посредством ламинотомии/ламинэктомии на уровне позвонков Th12–L1 (реже L2–L4). Моторные корешки отделяют от сенсорных и защищают от повреждения. Сенсорные корешки идентифицируют по уровням миотомов и разделяют на 4–5 пучков, проводят их электрическую стимуляцию, фиксируя ответы с мышц. Волокна, продемонстрировавшие патологический ответ, пересекают. Максимальная доля резецируемых волокон корешка отличается в разных нейрохирургических центрах и подбирается таким образом, чтобы в достаточной степени снизить спастичность, но при этом не вызвать мышечную слабость и значимые нарушения чувствительности. Интраоперационный электромиографический мониторинг необходим не только для точного определения моторных и сенсорных корешков, выявления волокон с патологическим ответом, но и для предотвращения нарушения функции тазовых органов за счет идентификации иннервирующих их волокон [22].

Показания:

Спастическая диплегия (возможно проведение операции на двух уровнях спинного мозга при спастической тетраплегии).

Возраст старше 4 лет (оптимальный возраст от 4 до 8 лет).

Отсутствие грубой задержки психомоторного развития (высокий уровень повседневной активности).

Ориентированность родителей на реабилитационное лечение после СДР.

Недостаточная эффективность предшествующего консервативного и реабилитационного лечения.

В зависимости от уровня двигательных способностей ребенка по шкале глобальных моторных функций показания для СДР различны: уровень I — эстетические, уровень II — эстетические и функциональные, уровень III — функциональные, уровень IV — функциональные и паллиативные, уровень V — паллиативные.

Противопоказания:

Тяжелые сопутствующие заболевания.

Инфекционные заболевания.

Грубые деформации опорно-двигательного аппарата, делающие невозможным техническое выполнение операции.

Грубая задержка психомоторного развития.

Осложнения:

Ранние осложнения: мышечная гипотония, расстройства чувствительности, нарушения мочеиспускания.

Отдаленные осложнения: деформация позвоночного столба, смещение позвонков, болевой синдром в области спины, расстройства мочеиспускания.

Данный метод лечения хорошо подходит для лечения церебральной спастичности, но используется не систематически ввиду относительно высокой стоимости самой операции.

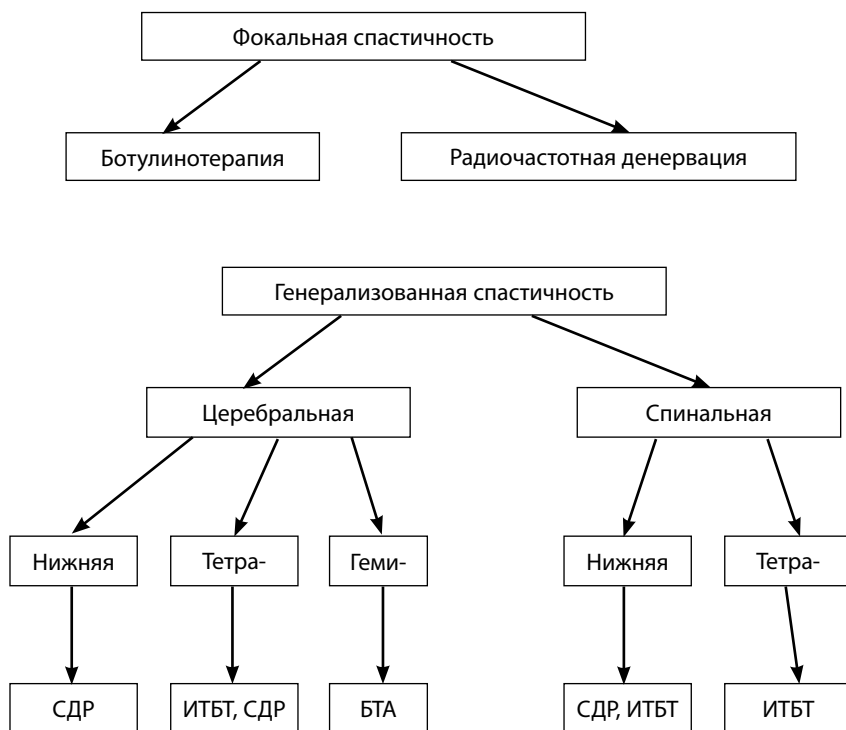
Радиочастотная денервация

Принцип радиочастотной денервации заключается в следующем. Генератор производит синусоидальный ток (400–500 кГц). На ткани-мишени размещаются электроды. Электрическое поле заставляет заряженные молекулы колебаться и генерировать тепло в окружающих тканях. Происходит коагуляционный некроз в ткани-мишени. Полученное повреждение имеет форму сфероида с длинной осью вдоль активного кончика канюли. Большинство денерваций проводятся при температуре зонда 60–90 градусов в течение 90–120 с, происходит необратимая денатурация белка. При пульсовой денервации повреждение распространяется только на демиелинизированные С-волокна [23], благодаря чему передача импульса прекращается и достигается эффект мышечной релаксации. Эффект от данного метода обратим, длится от нескольких месяцев до нескольких лет. Данный метод лечения можно рассматривать как альтернативу ботулинотерапии или же использовать при недостаточном снижении тонуса после введения БТА.

Алгоритм выбора метода лечения спастического синдрома

Проанализировав все вышенаписанное, беря во внимание положительные и отрицательные стороны каждого метода лечения, можно предложить оптимальный алгоритм действий для борьбы со спастичностью.

Все пациенты с гипертонусом должны начинать лечение с приема пероральных миорелаксантов. При неэффективности или возникновении побочных эффектов, мешающих повышению суточной дозы, можно использовать нижеприведенный план подбора лечения для фокальной и генерализованной спастичности:



ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При лечении фокальной спастичности можно использовать как ботулинотерапию, так и радиочастотную денервацию. Определяющий фактор в данном вопросе — это финансовая составляющая, поскольку в РФ у пациентов с оформленной инвалидностью есть возможность получать БТА по квоте, в то время как РЧД в основном проводится на внебюджетной основе. Но при этом оба метода высокоэффективны при правильно проведенном отборе пациента.

Для лечения генерализованной спастичности на сегодняшний день существуют варианты хирургического лечения, и наиболее эффективными методами являются СДР и ИТБТ, но нужно помнить, что при интратекальном введении баклофена эффект распределяется между верхними и нижними конечностями

в соотношении примерно 35% и 65%. Но возможно и комбинирование способов лечения грубой спастичности.

Литература

1. Овсянников Д. М., Чехонацкий А. А., Колесов В. Н., Бубаишвили А. И. Социальные и эпидемиологические аспекты черепно-мозговой травмы (обзор) // Саратовский науч. мед. журн. 2012; 8 (3): 777–785.
2. Sendroy-Terrill M., Whiteneck G. G., Brooks C. A. Aging with traumatic brain injury: cross-sectional follow-up of people receiving inpatient rehabilitation over more than 3 decades // Archives of physical medicine and rehabilitation, 2010; 91 (3): 489–497.
3. Андреева Т. М., Огрызко Е. В. Травматизм, ортопедическая заболеваемость, состояние травматолого-ортопедической помощи населению России в 2016 году / под ред. акад. РАН С. П. Миронова. М.: Телер, 2017. 131 с.
4. Wang H., Zhang Y., Xiang Q., Wang X., Li C., Xiong H. et al. Epidemiology of traumatic spinal fractures: experience from medical university — affiliated hospitals in Chongqing, China, 2001–2010 // J. Neurosurg. Spine. 2012; 17 (5): 459–468.
5. Skold C., Levi R., Seiger A. Spasticity after traumatic spinal cord injury: nature, severity, and location // Arch. Phys. Med. Rehabil. 1999; 80 (12): 1548–1557. doi: 10.1016/S0003-9993(99)90329-5.
6. Himmelmann K., Uvebrant P. Function and neuroimaging in cerebral palsy: a population based study. 2011; 53 (6): 516.
7. Онегин Е. В., Онегина О. Е. Детские церебральные параличи (практическое пособие для врачей). Гродно: ГрГМУ, 2006.
8. Falisse A., Bar-On L., Desloovere K., Jonkers I., De Groot F. A spasticity model based on feedback from muscle force explains muscle activity during passive stretches and gait in children with cerebral palsy // PLoS. 2018; 13 (12): e0208811. doi: 10.1371/journal.pone.0208811.
9. Айсханов С. К. Инсульт: виды, факторы развития, профилактика // Вестник современных исследований. 2018; 11.5 (26): 245–246.
10. Vargas M. I., Gariani R., Sztajzel R. et al. Spinal cord ischemia: practical imaging tips, pearls and pitfalls // Am. J. Neuroradiol. 2015. 36: 825–830.
11. Вейн А. М., Воробьева О. В. Болезненный мышечный спазм и спастичность. Алгоритм диагностики и терапии // Рус. мед. журнал. 2003; 11 (8): 438. [Vein A. M., Vorobyova O. V. Painful muscle spasm and spasticity. Diagnosis and therapy // Russ. Med. J. 2003; 11 (8): 438. (In Russ.)]
12. Бойко А. Н., Лац Н. Ю., Батышева Т. Т. Повышение мышечного тонуса: этиология, патогенез, коррекция // Справочник поликлинического врача. 2004; 4 (1): 28–30.
13. Дамулин И. В. Синдром спастичности и основные направления его лечения // Журнал неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2003; 12: 4–9.
14. Парфенов В. А. Патогенез и лечение спастичности // Русский медицинский журнал. 2011; 9 (25): 16–18.
15. Кадыков А. С., Шахпаранова Н. В. Медикаментозная реабилитация больных со спастическими парезами // Синдром верхнего мотонейрона / под ред. И. А. Завалишина, А. И. Осадчих, Я. В. Власова. Самара: Самарское отд. Литфонда, 2005: 304–315.
16. Кадыков А. С., Черникова Л. А., Сашина М. Б. Реабилитация больных с центральным постинсультным болевым синдромом // Реабилитология. Сборник научных трудов (ежегодное издание), № 1. М.: Изд-во РГМУ, 2003: 357–359.
17. Эстетическая ботулинотерапия. Современные представления о терапии мимических морщин препаратом Диспорт. Материалы Консенсуса Международного экспертного

совета с комментариями членов Российского экспертного совета. 2010 г. [Aesthetic botulinum therapy. Modern views on treating facial wrinkles with Dysport. Materials of the Consensus of the International Expert Council commented by members of the Russian Expert Council, 2010. (In Russ.).

18. *Aoki K. R.* Evidence for antinociceptive activity of botulinum toxin type A in pain management // *Headache*. 2003; 43 (Suppl. 1): 9–15.
19. *Aoki K. R.* Review of a proposed mechanism for the antinociceptive action of botulinum toxin type A // *Neurotoxicology*. 2005; 26 (5): 785–793.
20. *Durham P. L., Cady R.* Insights into the mechanism of on a botulinum toxin A in chronic migraine. *Headache*. 2011; 51 (10): 1573–1577.
21. *Декопов А. В., Томский А. А., Шабалов В. А., Мачевская О. Е., Зиненко Д. Ю.* Клинические рекомендации по нейрохирургическому лечению детского церебрального паралича. Москва. 2015: 1–21 (In Russ.).
22. *Степаненко А. Ю.* Селективная задняя ризотомия в лечении больных со спастическими и спастико-гиперкинетическими формами ДЦП: дис. ... канд. мед. наук. М., 1996.
23. *Choi E. J., Choi Y. M., Jang E. J., Kim J. Y., Kim T. K., Kim K. H.* Neural Ablation and Regeneration in Pain Practice // *The Korean Journal of Pain*. 2016; 29 (1): 3–11.

Список сокращений

БТА — ботулотоксин типа А

ВОЗ — Всемирная организация здравоохранения

ГАМК — гамма-аминомасляная кислота

ДЦП — детский церебральный паралич

ЗПСМТ — закрытая позвоночно-спинномозговая травма

ИТБТ — интратекальная баклофеновая терапия

ОНМК — острое нарушение мозгового кровообращения

РС — рассеянный склероз

РЧД — радиочастотная денервация

СВМ — синдром верхнего мотонейрона

СДР — селективная дорзальная ризотомия

СС — спастический синдром

ЦНС — центральная нервная система

ЧМТ — черепно-мозговая травма

MAS — Modified Ashworth scale

Психические симптомы рассеянного склероза

С. А. Трофимова, В. А. Михайлов, Д. В. Захаров, Ю. В. Коцюбинская

ВВЕДЕНИЕ

- **Рассеянный склероз** — это мультифакториальное, хроническое прогрессирующее воспалительное нейродегенеративное заболевание нервной системы с аутоиммунным механизмом развития и началом в молодом возрасте, протекающее с обострениями и ремиссиями или прогрессирующе.
- Рассеянный склероз как самостоятельная нозологическая форма описан французским врачом-психиатром, учителем Зигмунда Фрейда, специалистом по неврологическим заболеваниям Жаном Мартеном Шарко в 1866 году.
- Это заболевание с выраженной клинической изменчивостью, непредсказуемым прогнозом, а в некоторых случаях с печальным исходом.

Эпидемиология

- Распространенность РС неодинакова в различных странах и увеличивается по мере удаления от экватора. Этот феномен называют «градиентом широты».
- Частота заболеваемости РС на территориях, расположенных ниже 37-й параллели, составляет 57–58 на 100 тыс. населения, а выше 37-й параллели — 100–150 на 100 тыс. населения.
- По данным статистики, сегодня в мире количество больных РС превышает 2,5 млн.
- Число новых случаев заболевания увеличивается в среднем на 2,0–3,4 случая на 100 тыс. населения в год. В северо-западных странах Европы частота распространенности РС составляет от 40 до 70 человек на 100 тыс. населения в год.
- В Африке этот показатель колеблется от 5–6 случаев на 100 000 населения.
- В России зоной высокого риска являются северо-западные регионы (более 50 на 100 тыс. населения).
- Известно, что эскимосы, полинезийцы и венгерские цыгане практически не восприимчивы к РС.
- Это указывает на роль эндогенных механизмов в развитии болезни.
- Есть и эндемические территории с высокой заболеваемостью, например район Горски Котар в Хорватии, также города Теплице и Былина в Богемии.
- Известны также эпидемии на Фарерских островах (Дания) в 1943, 1945, 1967 и 1986 годах.
- Женщины болеют чаще мужчин (соотношение к мужчинам 1:2).
- Заболеванию подвержены люди в возрасте от 18 до 30 лет.

Диагностика

- Диагностика РС, особенно в дебюте болезни, представляет некоторые трудности.
- Частота диагностических ошибок даже в специализированных центрах составляет около 10–15%, в связи с чем при установлении диагноза РС необходимо использовать критерии W.I. McDonald и соавт., редакция 2017 года, редакция 2010 года, в основе которых лежит доказательство диссеминации патологического процесса в пространстве и времени (по данным клиники и/или МРТ и ВП).
- При атипичной клинической картине допускается установление достоверного диагноза РС в соответствии с критериями 2010 года.

Перечень обследований при сомнении в диагнозе РС на этапе первичного осмотра

- МРТ головного и спинного мозга с использованием контрастного усиления.
- Исследование зрительных вызванных потенциалов.
- Исследование ЦСЖ на олигоклональные иммуноглобулины (чаще класса IgG).
- Клинический анализ крови, биохимические исследования (маркеры воспаления, кальций, глюкоза, вит. В12).
- Гормоны щитовидной железы (ТТГ, свободный Т4, антитела к тиреопероксидазе и тиреоглобулину).
- Иммунологические исследования крови (антитела к нативной (двуспиральной) ДНК, антитела к кардиолипину, волчаночный антикоагулянт).
- Исследование на ВИЧ, сифилис, боррелиоз, антитела к аквапорину-4 (при дифференциальном диагнозе с оптиконевромиелитом).

Примеры формулировки диагноза

- Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия обострения, умеренный парез правой ноги, умеренная мозжечковая атаксия. Балл по шкале EDSS = 4,5.
- Рассеянный склероз, ремиттирующее течение, стадия ремиссии, легкая мозжечковая атаксия. Балл по шкале EDSS = 2,0.
- Рассеянный склероз, вторично-прогрессирующее течение, стадия стабилизации, умеренный нижний парапарез, умеренная мозжечковая атаксия, легкие проводниковые чувствительные нарушения. Балл по шкале EDSS = 6,0.

Классификация

Рассеянный склероз классифицируют по нескольким критериям. Для диагностики используется специальный раздел критериев (критерии МакДональда 2010 и 2017).

По клиническому течению выделяют:

1. **Ремиттирующее течение (РРС):** наиболее частый вариант в дебюте заболевания, характеризуется периодами обострений, чередующихся с периодами ремиссий (с полным или неполным восстановлением функций в периоды между обострениями), отсутствием нарастания симптомов в периоды ремиссий. У многих пациентов ремиттирующее течение в последующем переходит во вторичное прогрессирующее (с обострениями или без обострений), встречается в 85% случаев.

2. **Вторично-прогрессирующее течение (ВПРС)** — примерно у 50% больных, у которых на ранних стадиях заболевания выявлялся ремиттирующий тип течения РС, через 10–15 лет происходит переход во вторично-прогрессирующую фазу. Происходит увеличение тяжести симптомов заболевания на протяжении не менее 6 месяцев без стабилизации или улучшения, возможно прогрессирующее с обострениями или без них. Периоды ремиссии сокращаются, состояние больного незначительно улучшается, в свою очередь болезнь медленно прогрессирует, сохраняются редкие рецидивы. Болезнь приобретает хронический характер и через 10–12 лет может перейти в прогрессирующую форму.

3. **Первично-прогрессирующее течение (ППРС)** — с самого начала заболевания увеличение тяжести симптомов на протяжении не менее одного года без улучшения. Это наиболее тяжело протекающий тип. Его еще называют злокачественным. Заболевание дебютирует не с обострений, а с прогрессирования. Чаще всего развивается при начинающемся заболевании у пациентов старше 40 лет. Несмотря на проводимое лечение, болезнь неуклонно прогрессирует с самого начала и быстро приводит к инвалидизации. Обострения и ремиссии слабо выражены или отсутствуют вовсе. Скорость негативных изменений может быть различной. Прогноз для жизни серьезный.

С 2013 года внедряется новая классификация типов течения заболевания, в рамках которой выделяют неактивный РС (без обострений и без признаков активности РС по данным МРТ), активный РС (наличие обострений или признаков активности РС по данным МРТ), РС с прогрессированием и РС без прогрессирования.

С учетом особенностей течения выделяют особые формы РС:

1. **Злокачественный РС (болезнь Марбурга)** — острая форма тяжелого течения РС, характеризующаяся быстрым усилением инвалидизации без ремиссий и в самых тяжелых случаях — развитием летального исхода в течение нескольких месяцев от момента начала заболевания. Характерно развитие массивных очагов в стволе мозга, на МРТ эти очаги, как правило, активно накапливают парамагнитный контраст. Вариант по типу болезни Марбурга может начинаться как сразу после дебюта РС, так и сменять на определенном этапе типичное течение РС. Частота развития такого варианта РС не превышает 5%.

2. **Быстропрогрессирующий рассеянный склероз** — тип течения РРС на фоне отсутствия терапии ПИТРС (наивные пациенты). При данном типе в течение одного года наблюдения имеют место два или более обострения с подтверж-

денным усилением инвалидизации и выявлением 1 или более контрастируемого очага на T1-ВИ или увеличением количества очагов на T2-ВИ по данным МРТ головного и/или спинного мозга в сравнении с предшествующим исследованием. Ключевым моментом данного типа течения РС является инвалидизирующий характер обострений.

3. **Высокоактивный рассеянный склероз (ВАРС)** — это клинико-радиологические характеристики течения РС, возникающие на фоне проводимой терапии ПИТРС, на основании которых необходимо принятие решения об эскалации терапии.

Этиология

Причина заболевания до сих пор неизвестна. Согласно одной из гипотез, РС связан с влиянием на организм в детском возрасте бактериальной, вирусной или микоплазменной инфекций (корь, краснуха, простой герпес, вирус Эпштейна–Барр, цитомегаловирус, грипп, ветряная оспа, боррелии и др.), проведением вакцинации (против коклюша, оспы) и антирабических прививок, которые запускают патологический процесс у генетически предрасположенных лиц.

Этому способствуют нарушения в иммунной системе под влиянием ухудшения экологической среды обитания человека, внедрение новых химических соединений в быт человека (гербициды, пестициды, моющие средства и т. п.), аллергияция организма различными фармакологическими препаратами, генно-модифицированные продукты.

Дебют заболевания, как правило, приходится на возраст от 20 до 40 лет, однако известны случаи возникновения заболевания как в детском возрасте (около 8%), так и после 40 лет (около 12%).

Этиологические факторы являются, в некотором смысле, триггерами в запуске иммунопатологического процесса с образованием антимиелиновых антител, которые приводят к разрушению миелина.

В сенсibilизации главная роль отводится основному белку миелина, который имеет сходство с бактериальными и вирусными антигенами.

Также особое значение имеет генетическая предрасположенность организма к такому запуску иммунопатологического процесса.

Нарушения в механизмах иммунорегуляции при РС вызывают изменения поликлональной активности В-лимфоцитов в пределах ЦНС.

Заболевание преимущественно сопряжено с антигенами HLA-A10, HLA-B7, HLA-B19, HLA-B35, DR2, DR6, DR15, DRW-52.

В ликворе больных повышается содержание свободных легких цепей каппа и лямбда типов иммуноглобулинов и развиваются сложные нарушения взаиморегуляции в системе хелперы–супрессоры. При обострении РС общий уровень Т-супрессоров резко снижается по сравнению с менее выраженным снижением Т-хелперов. В период ремиссии РС уровни Т-супрессоров и Т-хелперов стремятся приблизиться к норме, что, однако, не устраняет дисбаланс в этой системе.

Патоморфология

Прижизненная морфологическая картина заболевания, полученная с помощью МРТ головного и спинного мозга с контрастированием фокальных зон и частотой исследования в 3–6 месяцев, позволила выделить следующие **признаки** заболевания:

- привентрикулярные очаги, или так называемые «пальцы Доусона»;
- субкортикальные мелкие очаги до 3 мм в диаметре;
- стволовые и мозжечковые очаги более 3 мм в диаметре;
- спинальные белые полосы демиелинизации;
- атрофию мозолистого тела;
- склероз гиппокампа;
- «черные дыры» цереброспинальной локализации в режиме T1;
- серые пятна белого вещества — предшественники гиперинтенсивных очагов в режиме T2.

Так, в паренхиме головного и спинного мозга рассеяны образования (бляшки) различных размеров, серого или слегка розовато-серого цвета, которые отличаются по плотности от окружающих тканей и имеющие концентрическое строение. В центре бляшки старый законченный процесс склероза, а на периферии свежая демиелинизация с распадом оболочки и сохранением осевых цилиндров нервных проводников. Вокруг свежих бляшек имеется инфильтрация и перифокальная зона отека, хорошо просматриваемая на МРТ с контрастом. В окружающих очаг демиелинизации тканях также происходят изменения в виде разрежения белого вещества — лейкоспонгиоз, лейкоареоз и вакуолизация серого вещества — блёббинг нейронов. С помощью электронной микроскопии выявлены ранние и грубые поражения энергетического аппарата клеток митохондрий (олигодендроцитов, астроцитов и нейронов), что позволяет предполагать развитие митохондриальной энцефалопатии. С помощью световой микроскопии стало возможным выявить гиперплазию олигодендроглии, жировое перерождение и разволокнение миелина, вторичную сосудистую инфильтрацию, лимфоидные и макрофагальные скопления, спазм капилляров и перивазальные муфты.

В то же время наблюдается зональное несовпадение очагов лимфоидной инфильтрации и демиелинизации. На этом основании можно сделать вывод о первичном появлении глиальных изменений, и затем уже вторично протекающих перивенозных инфильтративных процессов. Процесс демиелинизации рассматривается как недифференцированная реакция нервной ткани на воздействие различных гипоксических, вирусных, инфекционных, токсических, аллергических и других факторов у людей, предрасположенных к такой реакции.

Патогенез

- В последние годы представление о РС как об аутоиммунном заболевании ЦНС, при котором преобладает иммунологически обусловленное повреждение миелиновой оболочки, претерпело значительные изменения.

- Выявление различных элементов демиелинизации, видоизменяющихся от преимущества воспалительных реакций до олигодендроглиопатии и аномальной ремиелинизации, а также подтверждения аксонального повреждения в активных очагах и в измененном белом веществе приблизили РС к дегенеративным заболеваниям ЦНС.
- Результатом таких процессов является демиелинизация проводников ЦНС и гибель самих аксонов.

В патогенезе РС играют роль **три группы факторов**:

- экзогенные (инфекционные) агенты;
- генетическая предрасположенность;
- иммунологическая составляющая.

Иммунные реакции стимулируются антигенными структурами ЦНС, а именно — основным белком миелина и гликопротеином миелина — макромолекулами олигодендроцитов.

В литературе обсуждается вопрос роли **суперантигенов** в качестве пускового механизма заболевания. Под их видом могут выступать различные вирусы, например ретровирусы, генетический материал которых встроен в геном человека на различных этапах филогенеза.

Суперантигены — это антигены, которые обладают высокой иммуногенной активностью и способны активировать множество клеток одинаковой специфичности (клоны).

- Клон Т-лимфоцитов — это совокупность клеток, реагирующих на 1 антиген.
- Клон В-лимфоцитов — это совокупность клеток, продуцирующих идентичные антитела, направленные против одного антигена.

Если среди этих клонов есть те, которые обладают аутореактивной направленностью против собственных антигенов, то в дальнейшем развивается аутоиммунный процесс.

Вирус также может быть этиологическим фактором, принимая участие в индукции заболевания, которое потом протекает как аутоиммунный процесс.

Роль вирусов и бактерий в развитии РС несомненна, и не исключено, **что многие, если не любые, вирусы или бактерии** могут инициировать развитие болезни. Возможно, в патогенезе РС участвует и латентная инфекция нейротропными вирусами (вирус герпеса 6 типа), которая впоследствии, при встрече с определенным антигеном, вызывает прогрессирование заболевания.

Особенности иммунного ответа на ранних стадиях РС неизвестны, но первые клинические проявления имеют очертания, определяющие прогрессирование болезни: аутоиммунную направленность и признаки нарушения иммунорегуляции. При этом процесс аутоиммунизации может являться следствием нарушения иммунорегуляции, что может быть еще и генетически детерминированным. Клоны аутореактивных Т-лимфоцитов, вступающих в реакции с собственными антигенами ЦНС, циркулируют у здоровых людей в незначительном количестве и в неактивном состоянии. У больных РС определенные внешние или внутренние агенты активируют эти клетки.

При этом происходит изменение экспрессии разного рода рецепторов на их мембране, что значительно облегчает их трансмембранную миграцию, включая миграцию через гематоэнцефалический барьер.

При встрече клонов с соответствующим антигеном ЦНС происходит их дальнейшая активация и пролиферация. Клоны аутореактивных Т-лимфоцитов продуцируют цитокины — низкомолекулярные пептиды, которые являются сигнальными молекулами в межклеточном взаимодействии. Цитокины активируют эндотелий в прилежащих зонах. Результатом такой активации является повышенная проницаемость гематоэнцефалического барьера для разного рода молекул и клеток.

Происходит активация клеток ЦНС — микроглии и астроглии, которые впоследствии начинают секретировать цитокины и хемокины, образуя очаг воспаления, в который потом мигрируют моноциты/макрофаги, Т-лимфоциты и В-лимфоциты, ответственные за клеточный и гуморальный иммунный ответ. Так происходит формирование бляшки.

Создав очаг воспаления, клетки начинают секретировать различные активные молекулы: цитокины, антитела, активные формы кислорода, протеазы, превращаясь в факторы повреждения олигодендроцитов и миелина. Впоследствии в поврежденном миелине появляются протеолитически активные фрагменты, усиливающие его разрушение и блокирующие проведение нервного импульса. На этом этапе происходит появление клинических симптомов. С течением времени происходит частичная и функционально недостаточная ремиелинизация, что в свою очередь проявляется наступлением ремиссии. Длительная и выраженная демиелинизация приводит к гибели аксонов и появлению стойких симптомов заболевания. В процессе альтерации олигодендроцитов и миелина высвобождается большое количество аутоантигенов, что провоцирует развитие аутоиммунного процесса. Механизмы, регулирующие баланс провоспалительных и противовоспалительных цитокинов и обеспечивающие своевременную супрессию иммунного ответа, оказываются несостоятельными, что обуславливает прогрессирование РС.

Клиническая картина. Симптомы и симптомокомплексы

В многоликости клинических проявлений РС можно выделить две группы симптомов:

Первая группа — это наиболее распространенные классические симптомы, которые являются непосредственным проявлением поражения проводящих путей мозга. Сюда же относят симптомокомплексы, выражающие особенности клинических проявлений многоочагового демиелинизирующего процесса.

Ко второй группе относятся редкие клинические проявления заболевания.

Первая группа симптомов:

Симптомы поражения пирамидного пути

- В зависимости от локализации очага возникают геми- или парапарезы, реже монопарезы. Страдают нижние конечности, реже верхние.

- Клинически появляются патологически пирамидные рефлексы, повышение надкостничных рефлексов, сухожильных рефлексов, снижение или полное отсутствие брюшных рефлексов, симптом Бабинского как раннее проявление заинтересованности пирамидного пути без снижения силы в ногах, псевдобульбарные расстройства, симптомы насильственного смеха и плача. Изменение мышечного тонуса от спастического до гипотонии с дистонией.
- Поражение боковых и задних столбов в дебюте заболевания проявляется комплексом сгибательных и разгибательных стопных и кистевых патологических рефлексов, феноменом «складного ножа» и неустойчивостью в позе Ромберга.
- В дальнейшем при дегенеративном изменении петли гамма-нейронов наблюдаем интенсивную спастичность мышц, симптомы спинального автоматизма, клонусы стоп и коленных чашечек, сгибательные контрактуры в коленных и тазобедренных суставах с приведением ног к животу.
- При дальнейшем поражении поперечника мозга усиливаются амиотрофии.
- При вовлечении в процесс вегетативных волокон и центров появляются трофические расстройства в виде пролежней и язв.

Симптомы поражения мозжечка

- Нарушение походки и равновесия клинически проявляется нарушениями координации и снижением мышечной силы; эпизодические головокружения, неровность почерка, односторонний интенционный тремор в конце выполнения пальценосовой пробы, шаткость при ходьбе вплоть до грубой статической и динамической атаксии с выраженной гиперметрией, затрудняющие целенаправленные движения, грубый аксиальный тремор, который делает невозможным самостоятельный прием пищи, скандированная речь, ограничивающая общение с окружающими.

Симптомы поражения ствола мозга и черепных нервов

- При поражении верхних отделов ствола мозга появляется вертикальный нистагм.
- Выраженная дизартрия и поперхивание при еде вплоть до невозможности глотать и говорить.
- Характерны также дискоординированные движения глазных яблок (синдром межъядерной офтальмоплегии) и их разное стояние по вертикали или горизонтали (косоглазие), недоведение глазных яблок кнутри и кнаружи.
- Иногда легкий птоз и изменение зрачковых реакций.

Симптомы нарушения чувствительности

- На ранних стадиях отмечается легкое расстройство болевой чувствительности, дизестезия (когда холод воспринимается как тепло) в дистальных отделах конечностей, ощущение ватных ног.
- Присущи жалобы на онемение щеки, голени, пальцев ног, боли в области иннервации тройничного нерва, нарушение ощущения своего тела (про-

приоцептивная атаксия), извращение чувствительности (дизестезия), болезненные мышечные спазмы (кramпи) и скелетно-мышечные боли.

- Объективно отмечается снижение вибрационного чувства от лодыжек до реберных дуг.
- Характерен симптом Лермитта (ощущение удара электрическим током в руках или спине при резких поворотах или форсированном сгибании головы).
- Зачастую пациенты не могут четко описать эти ощущения и предъявляют жалобы на онемение и жжение в конечностях.

Симптомы зрительных нарушений

- Первые симптомы заболевания — снижение остроты зрения, изменение полей зрения и ретробульбарный неврит.
- При офтальмологическом исследовании можно зафиксировать центральные скотомы, сужение полей зрения.
- Большинство специалистов полагают, что у 80% заболевших ретробульбарный неврит может быть первым, а иногда и единственным проявлением РС, при этом в 13% случаев он возникает уже на фоне общей клиники РС.
- Нарушение цветового восприятия (дисхроматопсия) при неврите зрительного нерва характеризуется снижением яркости и насыщенности цветов.
- Некоторым пациентам кажется, что красный цвет стал темнее, в то время как другие говорят, что цвет стал светлее.
- При интактной макулярной области нарушение цветового восприятия является весьма весомым индикатором ретробульбарного неврита.
- Пациенты могут отмечать различие между глубиной восприятия и стереоскопическим зрением, что является патогномичным признаком РС.
- Возникает мелькание предметов и нарушение восприятия быстро передвигающегося объекта.
- Беспокоит повышенная чувствительность к яркому свету.
- Потеря яркости и нарушение контрастности определяются более чем у половины больных РС.
- Диагноз **ретробульбарного неврита** ставится, когда зрительные нарушения сопровождаются болью при движении глазных яблок или при надавливании на глазное яблоко, особенно при взгляде вверх.
- Боль может сохраняться в течение нескольких часов или дней, предшествовать потере зрения или сопровождать ее.
- Болевые ощущения связаны с раздражением оболочек зрительного нерва основаниями верхней и внутренней прямой мышц.
- Также возможна вялая зрачковая реакция или парадоксальная реакция — сужение зрачка на свет при длительном освещении, что может быть патогномичным клиническим симптомом.
- На глазном дне при ретробульбарном неврите первые недели изменений может не отмечаться.

- В дальнейшем изменения на глазном дне зависят от локализации процесса в зрительном нерве, интенсивности воспалительных изменений, давности процесса.
- При папиллите диск зрительного нерва гиперемирован, отечен, границы стерты.
- В острой стадии ретробульбарного неврита можно увидеть признаки нисходящей атрофии диска зрительного нерва: побледнение височных половин диска, сужение артерий и дистрофические изменения в макулярной области (поражается папилломакулярный пучок).

Симптомы нарушения функции тазовых органов

- Появляются одними из первых и наблюдаются при РС наиболее часто.
- Нарушения мочеиспускания по центральному типу могут проявляться в виде учащенных мочеиспусканий, задержки мочи, императивных позывов. У мужчин встречается снижение потенции, связанное с повреждением спинного мозга очагом демиелинизации.
- Распространенными симптомами нарушений функции кишечника у больных РС являются задержки стула (запоры). Опорожнение кишечника происходит реже, чем 3 раза в неделю, при дефекации необходимо сильное натуживание, кал имеет очень твердую консистенцию.
- Также возможны жидкий стул (диарея, понос, энкопрез), повелительные позывы к дефекации, иногда с недержанием кала, и недержание кала при отсутствии позывов.

Вторая группа симптомов:

Редкие симптомы РС

К ним можно отнести симптомы поражения периферической нервной системы и различные варианты пароксизмальных состояний.

- Болезненные тонические спазмы в мышцах туловища и конечностей, невралгия тройничного нерва, приступы атаксии, акинезии, дизартрии, спазмы половины лица, гемиатаксия с противоположной парестезией, хореоатетоз при движении, нарколепсия, приступообразный кашель, нистагм, разнообразные сенсорные приступы — зуд, парестезии, онемение, боль, жжение.
- Есть описания нехарактерных для РС состояний, но обусловленных им: эпилептические припадки и экстрапирамидные расстройства.
- **Радиологически изолированный синдром (РИС)** — это случайные находки на МРТ, предполагающие РС у пациентов, не имеющих клинико-anamnestических проявлений и неврологических симптомов, характерных для рассеянного склероза.
- На МРТ случайно обнаруженные аномалии белого вещества головного и спинного мозга характеризуются как гомогенные очаги овоидной формы с четкими границами.

- Такие МРТ находки нельзя объяснить другими заболеваниями.
- Например, если на МРТ выявляются одновременно накапливающие и не накапливающие контраст очаги в областях мозга, типично поражающихся при РС, диагноз может быть установлен даже при отсутствии симптомов болезни.
- **Клинически изолированный синдром (КИС)** — острый или подострый неврологический синдром поражения ЦНС, с предполагаемой причиной — воспалительная демиелинизация.
- В анамнезе нет предшествующего демиелинизирующего заболевания ЦНС.
- Нет данных за энцефалопатию (за исключением случаев, которые можно объяснить лихорадкой).
- КИС может быть монофокальным или мультифокальным, а также моно- или полисимптомным и является первым клиническим проявлением РС.
- На МРТ не выявляются одновременно очаги, накапливающие и не накапливающие контрастное вещество (т.е. нет выполнения МРТ-критериев диссеминации во времени), возможна диссеминация в пространстве.

Наиболее частые варианты монофокального КИС:

- ретробульбарный неврит;
- поперечный миелит и неполный поперечный миелит, другие спинальные симптомы;
- вестибулярный синдром;
- тригеминальная невралгия;
- невропатия лицевого нерва;
- синдромы ствола: глазодвигательные нарушения, межъядерная офтальмоплегия;
- сенсорные нарушения: афферентный парез руки, онемения, парестезии, синдром Лермитта;
- координаторные нарушения;
- фокальный моторный дефицит;
- пароксизмальные тонические спазмы;
- фокальные или генерализованные судорожные припадки;
- изолированные тазовые расстройства.

Мультифокальный КИС встречается у 20% больных, и в этих случаях понятие «изолированный» относится только ко времени.

В большинстве случаев это острый рассеянный энцефаломиелит (ОРЭМ).

Нейропсихиатрические симптомы РС

- На сегодняшний день нет однозначного мнения о природе возникновения психических нарушений у пациентов с РС.
- Поскольку большинство исследователей сосредоточены на неврологических симптомах РС, наличие нейропсихиатрических симптомов часто упускается из виду.

- В настоящее время выделяют несколько вариантов взаимоотношений РС и психотических нарушений.
- Так, РС может дебютировать с психопатологической симптоматики (например, с аффективного расстройства и изменения личности, острого или хронического психоза) или может иметь место сочетание РС с текущим эндогенным психическим заболеванием.
- Обострение РС может выявить имеющиеся скрытые нарушения в психической сфере.
- Некоторыми авторами предложено выделять течение РС с психическими нарушениями в особую, так называемую «энцефалитическую» форму, что связано с обширной демиелинизацией и наличием многочисленных очагов с нарушением целостности гематоэнцефалического барьера (ГЭБ) у этой группы пациентов.
- По данным литературы, большинство очагов на МРТ расположено в височных долях, перивентрикулярно у височных рогов боковых желудочков и в области гиппокампа.
- Ряд исследователей полагают, что психотические расстройства при РС больше связаны с активностью воспалительного процесса, чем с локализацией поражения.

Когда у пациента обнаруживается тяжелое заболевание, на первом этапе он начинает записываться на прием к разным врачам, не жалея средств и времени и надеясь, что изначально произошла ошибка и диагноз не подтвердится. Те, кто отчаялся, кидаются на поиски гадалок, экстрасенсов, соглашаются на методы нетрадиционной медицины, уходят в монастыри. Вместе с отрицанием приходит и страх. Ведь раньше человек не задумывался о быстрой кончине и ее последствиях. Негатив полностью захватывает сознание личности.

Представление пациента о собственных шансах быть здоровым изменяется ступенчато в негативную сторону и проходит несколько стадий:

- стадия отрицания (этого не может быть);
- стадия протеста (почему именно я?);
- стадия отсрочки (завтра, не сейчас);
- стадия депрессии (инвалид до конца дней);
- стадия апатии (что будет, то будет, мне безразлично).

Автоматически у больного появляется страх перед будущим:

- Сможет ли он дальше работать, если да, то как долго еще?
- Будет ли он обеспечен материально?
- Как среагирует окружение на огласку его заболевания?
- Будет ли он нуждаться в постороннем уходе?
- Готовы ли его близкие взять на себя эту опеку?
- Сможет ли он найти соответствующего врача?
- Больной постоянно находится на грани между сомнением и надеждой.

Спустя какое-то время человек осознает, что проблема есть, она относится к нему и является весьма серьезной. Первая стадия отрицания заканчивается

и наступает вторая стадия — гнева. Этот период протекания кризиса является одним из наиболее тяжелых. Больной старается выплескивать негатив и раздражение на здоровых и вполне счастливых знакомых, родных. Его настроение может меняться и сопровождаться истериками, слезами, молчанием или, наоборот, криками. Есть и та часть пациентов, которые все силы прилагают к тому, чтобы скрыть свой гнев. Это забирает у них массу энергии и мешает быстро и наименее болезненно завершить второй этап.

Часто в подобном состоянии люди приходят в церковь, стараясь вымолить прощение, здоровье или иной положительный исход ситуации. Одновременно или отдельно от таких выпадов пристальное внимание человек обращает на все признаки судьбы, приметы. Он будто ведет торги с высшими силами, пытается распознать посланные знаки. Человек ходит к колдунам, читает гороскопы, астрологические прогнозы.

Что касается больных — в это время они начинают терять силы, много находиться в медицинских учреждениях. Они больше не сопротивляются происходящему. Когда три стадии принятия непоправимого и неизбежного проходят: первая — отрицание и отторжение, вторая — гнев, третья — отсрочки, наступает **депрессия** — самая затяжная стадия реагирования на соматическое неблагополучие (**соматогенная депрессия**).

Депрессия

Это один из самых опасных периодов. Чтобы выйти из угнетенного состояния, потребуются сильная поддержка близких и помощь специалиста. Статистика показывает, что в это время у 70% пациентов возникают мысли о суициде, а 15% из них пытаются совершить эту задумку.

Депрессия проявляется в разочаровании, переживании своей беспомощности и невозможности повлиять на ситуацию. Больной не желает ни с кем общаться, есть, пить и все свободные минуты проводит в одиночестве. При этом настроение может меняться несколько раз в день от подъемов до полной апатии. Однако без этой стадии путь к осознанию болезни невозможен. Именно депрессивный синдром считается основой к тому, чтобы распрощаться с ситуацией. Не все так просто, на этом этапе многие задерживаются слишком долго, переживая свою болезнь. В этом случае помощь психотерапевта просто необходима.

Клиническая картина депрессии при РС чаще приобретает форму астенической депрессии с гиперестезией, явлениями раздражительной слабости, повышенной истощаемости, слабодушием, слезливостью. Среди психопатологических расстройств, свойственных соматогенным депрессиям, могут наблюдаться ангедония и психомоторная заторможенность, слабость концентрации внимания с рассеянностью, забывчивостью, неспособностью сосредоточиться, а также выраженные вегетососудистые проявления, жалобы на шум и звон в ушах, головные боли, головокружения. В ряде случаев преобладает тревожность со вспышками раздражительности (придирчивость, чрезмерная требовательность, капризность), иногда достигающей уровня дисфории. При утяжелении соматического состоя-

ния в клинической картине депрессии нарастают адинамия, вялость, безучастность к окружающему.

Наряду с этим (особенно на поздних этапах болезни) отмечаются когнитивные нарушения — забывчивость, нарушения внимания, падение активности и мотивации, которые в соответствии с данными ряда исследований связаны с органическим поражением мозга и усугубляются при активном течении РС и увеличении числа очагов.

Также у большинства больных РС, помимо аффективных нарушений, выявляют **неврозоподобные расстройства** (астенический синдром, истерическое расстройство, обсессивные нарушения, апато-абулический, гипоманиакальный и ипохондрический синдромы), эйфорию и шизофреноподобные синдромы.

Астенический синдром

Астенический синдром является одним из наиболее распространенных психопатологических и психофизических симптомов и характерен для молодых пациентов на начальных стадиях РС с незначительным очаговым поражением головного мозга, неблагоприятным и прогрессивным течением РС. Субъективно астения выражается жалобами на повышенную утомляемость, усталость, снижение работоспособности, чувство разбитости и физической истерзанности, утраты энергии, «истощение нервной системы», умственную лень, равнодушие ко всему. Чувство чрезмерной усталости и глобальной астении наступает от постоянного аффективного напряжения и тревожной концентрации внимания на болезненных соматических ощущениях. Астеническое состояние усиливает чувство тревоги и страха больного, способствует развитию пессимизма и предрассудков, порождая порочный круг психосоматических связей.

Апато-абулический синдром

Апато-абулический синдром сочетает в себе апатию, безразличие, индифферентность с резким ослаблением или полной утратой побуждений к деятельности, снижение интересов, спонтанность, бездеятельность, не прерывающуюся под влиянием побуждений извне. Данный синдром характерен для многоочагового поражения головного мозга (очаги в толще семиовальных центров обеих гемисфер, височных, затылочных долях, а также в супратенториальных отделах, субкортикально, перивентрикулярно, субэпендимарно, очаги гиперинтенсивного на T2 ВИ и FLAIR ИП МР-сигнала размерами от 13 мм в диаметре и гипоинтенсивного сигнала на T1 ВИ) вследствие демиелинизирующего заболевания головного мозга.

Гипоманиакальный синдром

В виде кратковременных эпизодов встречается у пациентов с прогрессирующим заболеванием и выраженностью нейровизуализационных характеристик патологического процесса, также может быть результатом приема некоторых фармакологических средств. Для больного характерно повышенное или раздра-

жительное настроение, которое для данной патологии является неестественным. Человек не обращает внимания на негативные прогнозы, трудности не вызывают у него страха, он неспособен адекватно воспринимать окружающую действительность, постепенно утрачивает способность контролировать собственную жизнь, может вступать в конфликты с окружающими и портить с ними отношения, берется за решение самых сложных задач, однако начатое дело так и не будет им завершено.

Ипохондрический синдром

Характерен для пациентов старших возрастных групп, при длительности заболевания до 5 лет и благоприятном типе течения РС, невыраженном очаговом поражении головного мозга вследствие демиелинизации. Им свойственна сосредоточенность внимания на малейших патологических ощущениях и нарушениях функций организма, изучение причин их возникновения, стремление учесть любые незначительные нарушения и отклонения от нормы. Наблюдается «соматизация психики» в виде преобладания различных мучительных ощущений в интероцепции больных. «Мысли только о болезни, стараюсь думать о другом, но одна болезнь на уме». Жалобы сообщаются с чрезвычайным обилием подробностей и насыщены медицинской терминологией. Больные в своих жалобах выделяют главные симптомы и второстепенные, устанавливают между ними причинно-следственные связи, рассуждают о причинах появления симптомов болезни. Некоторые больные сохраняют всю медицинскую документацию, получаемую из лечебных учреждений, хранят вырезки из газет, журналов, пишут подробные конспекты, создают собственный «архив» болезни. Нередко пациенты становятся подписчиками специальной литературы, следят за программами «Здоровье» по ТВ, становятся собирателями религиозных изданий по лечению разных болезней, тратят значительные суммы на лечение у знаменитостей и модных целителей.

Обсессивно-компульсивный синдром

Основными клиническими проявлениями являются obsессии (повторяющиеся нежелательные мысли, образы, эмоциональные переживания и побуждения) и компульсии (стереотипные, нередко ритуализированные действия или психические акты), которые субъективно расцениваются больными как «защитные». Синдром характерен для пациентов с очагами в области дорсомедиальной префронтальной коры, нижней лобной извилине, мозжечке и гиппокампе.

Конверсионное расстройство

В его основе может лежать как органическое поражение головного мозга, так и преморбидный фон и стрессовая нагрузка, выступающие в качестве инструмента манипуляции окружающими. Известно, что ранние стадии демиелинизирующих заболеваний могут проявлять себя «неврозоподобными» симптомами, а параклинические исследования (МРТ, вызванные потенциалы, глазное дно) не всегда выявляют характерные изменения. Не исключено, что при сочетании РС

и истерического расстройства процесс демиелинизации непосредственно затрагивает зоны мозга, которые облегчают развитие конверсионных реакций или снижают порог их выражения и фиксации. На МРТ характерны очаги гиперинтенсивного сигнала в T2 и flair-режимах в перивентрикулярной области и мозолистом теле.

Эйфория

Форма болезненно-повышенного настроения, может предшествовать обострению процесса и быть одним из его признаков. Характерны недооценка тяжести своего заболевания, оптимизм в отношении будущего, хорошее настроение, склонность к плоским шуткам. На ранних стадиях РС эйфория встречается крайне редко. В развитие и тяжесть психопатологических реакций большой вклад вносят преморбидные черты больного, исходный уровень интеллекта. Для нее не характерно повышение двигательной и интеллектуальной активности. Может наблюдаться благодушие, состояние тихой радости, замедление мыслительной деятельности, вплоть до персевераций. Уменьшение объема белого вещества по данным МРТ является фактором снижения скорости ментальной обработки данных и оперативной памяти, в то время как уменьшение объема серого вещества связано с изменением вербальной памяти, эйфорией и расторможенностью.

Шизофреноподобные состояния

Отличаются от истинной шизофрении малой эффективностью специфической нейролептической терапии, отсутствием семейного анамнеза и психопатологической симптоматики до развития РС. На МРТ обнаруживает большую площадь очагов демиелинизации, особенно в височной доле и вокруг височного рога боковых желудочков. Степень выраженности психопатологического дефекта зависит от стадии и формы заболевания, а также области наибольшего расположения очагов демиелинизации. Отмечена также связь развития острых психозов с образованием массивных очагов демиелинизации в теменных и височных областях или в области гиппокампа. Шизофреноподобные расстройства при РС могут меняться от кратких эпизодов до длительных нарушений психопродуктивной симптоматики и делирия, что в некоторых случаях обуславливает необходимость дифференциальной диагностики с шизофренией.

Лечение психических нарушений рассеянного склероза

Терапия психических симптомов рассеянного склероза проводится общепринятыми методами и препаратами, которые, в соответствии с требованиями медицины, основанной на доказательствах, позволяют достигать быстрого восстановления трудоспособности пациентов, сокращать сроки их лечения, предотвращать формирование затяжных, хронических форм заболевания, снижать вероятность возникновения их рецидивов и декомпенсации состояния. Выбор психотропного препарата производится с учетом характера ведущего синдрома, типа и этапа

невротического состояния. Следует учитывать также дополнительный терапевтический аспект соотносительной эффективности фармако- и психотерапии.

Согласно стандарту первичной медико-санитарной помощи при РС в стадии ремиссии для симптоматической терапии при РС могут быть использованы следующие средства (табл. 1).

Таблица 1

Код	Анатомо-терапевтическо-химическая классификация	Наименование лекарственного препарата	Ед. изм.	Средняя суточная доза
Средства для лечения тревоги и нарушений сна				
N03AE	Производные бензодиазепина	Клоназепам	мг	4 мг
N05BA	Производные бензодиазепина	Диазепам	мг	5/15 мг
		Лоразепам	мг	1 мг
N05CD	Производные бензодиазепина	Нитразепам	мг	5 мг
N05CF	Бензодиазепиноподобные средства	Зопиклон	мг	7,5 мг
Средства для лечения депрессии				
N06AA	Неселективные ингибиторы обратного захвата моноаминов	Имипрамин	мг	25 мг
N06AB	Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина	Флуоксетин	мг	20 мг
		Сертралин	мг	50 мг
		Пароксетин	мг	20 мг
Средства для лечения пароксизмальных состояний и психотических реакций				
N03AF	Производные карбоксиамида	Карбамазепин	мг	400 мг
N03AG	Производные жирных кислот	Вальпроевая кислота	мг	1000 мг

- Так, при лечении **депрессии** чаще всего назначают трициклический антидепрессант **амитриптилин** (начальная доза — 25 мг, терапевтическая — 150–300 мг).
- Другие антидепрессанты также эффективны при РС, но их побочные холинолитические эффекты (сухость слизистых, нарушение аккомодации, головная боль, ортостатическая гипотензия, тахикардия, снижение потенции, усиление общей слабости) могут возникать при данной патологии на меньших дозировках.
- Для лечения **депрессии** у больных РС рекомендовано применять селективные ингибиторы обратного захвата серотонина, лишенные холинолитических свойств, — **тразодон** (начальная доза — 50 мг, терапевтическая — 150–600 мг),

сертралин (начальная доза — 25 мг, терапевтическая — 50 мг), **флуоксетин** (начальная и терапевтическая дозы — 20 мг), **пароксетин** (начальная доза — 20 мг, терапевтическая — 50 мг) и т. д. Эти препараты чаще всего хорошо переносятся и имеют положительную эффективность.

- Начинать лечение **депрессии** следует с небольших начальных доз, постепенно повышая их через 3–5–7 дней.
- Эффект достигается в течение 3–4 недель. Если через 4–5 недель эффекта от лечения не наблюдается и в случае трудно переносимых побочных явлений препарат заменяют на другой.
- В случае достижения хорошего эффекта лечение следует продолжить до 6–8 месяцев, затем вновь оценить состояние больного для решения вопроса об отмене или продолжении приема.
- При **тревожных расстройствах** и необходимости седации пациентам с РС коротким курсом можно назначить бензодиазепины: **клоназепам** — 4–6 мг/день, **диазепам** — 2–10 мг/день, **оксазепам** — 10–15 мг/день, **гидроксизин** — 50–100 мг/день.
- При **маниакальных состояниях**, не сопровождающихся психозами, наиболее часто используют **карбамазепин** — 50–100 мг/день и **вальпроаты (вальпроевая кислота, конвульсофин)** — 1000 мг/день.
- Если **маниакальное** состояние сопровождается **психотическими реакциями**, назначают антипсихотики, такие как **оланзапин** — 5–10 мг/день и **кветиапин** — 25–200 мг/день.

Также в лечении больных РС наиболее оправдано включение **психотерапии** в комплексные мультидисциплинарные программы лечения и реабилитации больных РС. На сегодняшний день целесообразно применение отдельных видов психотерапии и психологического воздействия:

- **индивидуальная и групповая психотерапия** с учетом общего состояния больного, степени выраженности двигательных и эмоционально-волевых нарушений,
- **психорелаксирующий тренинг** осуществляется для повышения эмоционально-волевой активизации больного, динамичного включения в систему самообслуживания, повышения мотивации, формирования заинтересованности в реабилитационных мероприятиях.

Также на всех этапах заболевания, как стационарно, так и амбулаторно, медикаментозная терапия должна быть дополнена массажем, физиотерапевтическими процедурами, ЛФК с использованием различных приспособлений для коррекции двигательных нарушений.

Несомненно, важна и необходима **социальная помощь** больным.

Литература

1. Неврология: национальное руководство / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, В. И. Скворцовой. 2-е изд., перераб. и доп. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2019. 880 с.: ил.

2. Неврология. Национальное руководство. Краткое издание / под ред. Е. И. Гусева, А. Н. Коновалова, А. Б. Гехт. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2018. 688 с.
3. Рассеянный склероз. Избранные вопросы теории и практики / под ред. И. А. Завалишина, В. И. Головкина. М., 2000. 640 с.
4. *Головкин В. И.* Рассеянный склероз в формате 3D. 2-е изд., перераб. и доп. СПб.: Человек, 2014. 178 с., ил.
5. Рассеянный склероз: клинические рекомендации / Всероссийское общество неврологов, Национальное общество нейрорадиологов, Медицинская ассоциация врачей и центров рассеянного склероза и других нейроиммунологических заболеваний, Российский комитет исследователей рассеянного склероза; одобрено Научно-практическим советом Минздрава РФ. М., 2022.

Стрессовые расстройства у детей и подростков

И. В. Добряков

ВВЕДЕНИЕ

Психотравмирующие ситуации, в которые, к сожалению, нередко попадает современный ребенок, могут касаться только его лично, происходить дома в семье, в детском саду, в школе, в лагере отдыха, в больнице, в санатории, на улице. Еще чаще ребенок становится не участником, а всего лишь невольным свидетелем событий, происходящих с другими людьми и не касающихся его непосредственно. Информация, полученная путем наблюдений подобных событий воочию, или из рассказов знакомых, или с помощью доступных средств массовой информации, вызывает переживания, так же травмирующие психику.

Несовершеннолетний может оказаться в психотравмирующей кризисной ситуации, во время которой пострадавшими одновременно становится много людей. Наше время характеризуется ростом количества таких ситуаций. Изучение их последствий для детской психики сталкивается с большими трудностями. Прежде всего это связано с тем, что взрослые, стремясь оградить пережившего психическую травму ребенка от тяжелых воспоминаний, препятствуют его обследованию, как правило, не отдавая себе отчета в том, что дети нуждаются в психологической помощи.

Острые стрессовые расстройства могут быть самостоятельными, а могут переходить в посттравматическое стрессовое расстройство (ПТСР). У детей, как и у взрослых, следует отличать острое стрессовое расстройство (ОСР), возникающее в период от 48 часов до 28 дней, сопровождаемое диссоциативной симптоматикой, от острого посттравматического стрессового расстройства. Появление симптомов **острого** ПТСР отмечается не менее чем через 1 месяц после травмы, в течение 6 месяцев. Если симптомы длятся более 6 месяцев, говорят о **хроническом** ПТСР. Если симптомы появляются впервые через 6 и более месяцев после травмы, то они расцениваются как **отставленные** (встречаются у детей чаще, чем у взрослых).

Возраст ребенка влияет как на патоморфоз, так и на клиническую картину, и на течение острых и посттравматических стрессовых расстройств. Специфичность проявлений ПТСР у детей делает непригодными для работы с ними большинство психотерапевтических методик, применяемых для лечения и реабилитации взрослых пациентов [3]. Различия проявлений ПТСР у детей разного возраста затрудняют диагностику, организацию и осуществление психологической и психотерапевтической помощи. В связи с этим в Международной классификации болезней 10-го пересмотра (МКБ-10) не нашли отражения острые и посттравматические расстройства у детей и подростков, хотя предложения сделать это были. Например, W. Yule и R. Williams в 1990 г. в результате своих исследований сделали выводы:

- у детей, переживших стрессогенную ситуацию, могут возникать симптомы, схожие с симптомами ПТСР у взрослых;
- нецелесообразно для выявления ПТСР у детей и подростков использование психодиагностического инструментария, предназначенного для исследования детей, не переживших психотравмирующих ситуаций [25].

В МКБ-10 выделено стойкое изменение личности после переживания катастрофы (шифр F62.0), трактуемое как следствие травматических событий и их деструктивного влияния на психику [8], характеризующееся триадой симптомов:

1. Стойкие длительные нарушения в аффективной сфере (повышенная эмоциональная реактивность, отсутствие эмоций, развитие диссоциативных состояний);
2. Поведенческие нарушения (вспышки ярости, безрассудное или саморазрушающее поведение);
3. Изменения в сфере представлений о самом себе (стойкие негативные представления о себе, как об униженном, побежденном и ничего не стоящем человеке, которые могут сопровождаться глубокими и всеохватывающими чувствами стыда, вины или несостоятельности).

Важной новизной в МКБ-11 (6B40) стало выделение симптомов, которые в сочетании с этой триадой не только отражают изменения в восприятии темы насилия профессионалами в области психического здоровья, но и выступают поводом для того, чтобы они обратили внимание на травматический опыт своих пациентов. К этим признакам относятся трудности в регуляции эмоций, трудности в поддержании взаимоотношений, ощущение себя униженным ничтожным человеком [6, 9].

У детей любого возраста могут отмечаться те же диагностические признаки ПТСР, что и у взрослых:

- наличие в анамнезе необычной по мощности стрессогенной ситуации;
- постоянное возвращение к переживаниям травмирующей ситуации;
- устойчивое стремление избегать всего, что могло бы напомнить о травме;
- устойчивый повышенный уровень возбудимости.

Однако проявляются они часто в стертom виде, и нужно уметь их увидеть.

Возрастные особенности проявлений ПТСР

Понять особенности формирования и проявления посттравматических расстройств у детей разных возрастных групп может помочь рассмотрение их с позиции представлений об *уровнях защитной системы* человека [13], а также о *смене уровней преимущественного нервно-психического реагирования*. В.В. Ковалев, исходя из биогенетической теории этапности развития человека, считал, что специфичность нервно-психических реакций на вредности (в том числе и на психотравмирующую ситуацию) у детей и подростков в разные возрастные периоды связана со сменой *уровней преимущественного нервно-психического реагирования*. Им были выделены 4 основных таких уровня:

1. Соматовегетативный (0–3 года).
2. Психомоторный (3–7 лет).

3. Аффективный (5–10 лет).
4. Эмоционально-идеаторный (11–17 лет) [5].

Важно подчеркнуть, что речь идет о преимущественном уровне реагирования, не исключающем одновременного включения форм реагирования иных уровней. Принимая во внимание уровень реагирования, легче увидеть и понять различные симптомы ПТСР у детей разных возрастных групп, оказать адекватную медико-психологическую помощь.

Стрессовые расстройства у детей от 0 до трех лет

К сожалению, в наше время *дети от 0 до трех лет с преобладающим соматовегетативным уровнем реагирования*, часто попадая в психотравмирующие ситуации, редко становятся предметом внимания специалистов-психологов, психотерапевтов, практически не получают необходимой помощи. Дети до трех лет находятся в симбиотических отношениях с матерью и составляют с ней диаду. Согласно диадному подходу мать и младенец рассматриваются как составляющие единой системы. Элементы этой системы взаимно влияют друг на друга [1, 2, 11, 14 и др.]. Диада мать-дитя существует до тех пор, пока у ребенка не разовьется самосознание, признаками которого являются использование в речи местоимений первого лица и стремление к самостоятельности («Я сам!»). До этого времени диадные отношения с матерью, обеспечивающей его существование, — гарантия безопасности ребенка. Мать с признаками ПТСР, как и женщина с послеродовой депрессией, недостаточно хорошо справляется с уходом за малышом, ее беспокойство передается ему [20], у него появляются симптомы, которые также можно считать признаками ПТСР. Безусловно, психотравмирующей ситуацией для ребенка до трех лет является длительная разлука с матерью, особенно без замены ее лицом, способным позаботиться о ребенке, означающая преждевременный разрыв диады. Утрата матери ведет к эмоциональной и сенсорной депривации, воспринимается как угроза его здоровью и жизни. Состояния, которые при этом возникают, R. A. Spitz предложил называть анаклитической (греч. *anaclysis* — отсутствие опоры) депрессией [17]. Степень тяжести нарушений и стойкости симптоматики при этом во многом зависит от особенностей взаимоотношений в диаде мать-дитя до разлуки.

В связи с симбиотическими отношениями в диаде, ребенок индуцирует состояние матери, переживающей ПТСР. Чем тяжелее переживания матери, тем сильнее будут и реакции ребенка на травматическую ситуацию.

Нервно-психическое реагирование у детей в возрасте от 0 до 3 лет мало дифференцировано и происходит на соматовегетативном уровне, проявляясь клинически повышенной общей и психической возбудимостью. При этом часто появляются симптомы, прежде всего, имеющие отношение к системе пищеварения. К ним относятся: младенческая колика, аэрофагия, инфантильная анорексия, мерицизм, пикацизм и др. Все эти нарушения представлены в МКБ-10 под одной рубрикой F98.2 — расстройства питания в младенчестве и детстве, кроме ранней детской анорексии (F50). У матерей, имеющих ПТСР, маленькие дети, как прави-

ло, обнаруживают эти нарушения, и их можно расценивать как посттравматические, так как они имеют признаки этого расстройства (по МКБ-10):

- наличие в анамнезе необычной по мощности стрессогенной ситуации, в которую ребенок или попал вместе с матерью или, если травму получила она без него, индуцирует ее переживания;
- постоянное возвращение вместе с матерью к переживаниям травмирующей ситуации;
- устойчивый повышенный уровень возбудимости, негативные реакции на любое изменение обстановки, боязнь незнакомых предметов, звуков;
- нарушение уже сформированного к моменту травмы режима сна и бодрствования;
- утрата интереса к игрушкам, как к новым, так и к тем, которые ранее интересовали, трудность сосредоточения внимания на них;
- резкое снижение проявлений положительных эмоций, комплекса оживления;
- появление трудностей протодиалога даже с близкими, знакомыми людьми, в который раньше ребенок охотно вступал;
- навязчивые эмоциональные переживания, выражающиеся у ребенка на соматовегетативном уровне в виде перечисленных нарушений пищеварения;
- внезапно возникающие без видимых причин стереотипные реакции, возможно, отражающие кошмарные воспоминания, сновидения;
- вспышки негативных эмоций, появляющиеся, когда ребенок оказывается в условиях, напоминающих психотравмирующую ситуацию, слышит звуки, которые могут ассоциироваться с ней [8].

То, что младенческие колики, проявляющиеся приступами крика и плача ребенка, могут быть проявлением ПТСР у диады мать-младенец, доказывает полное отсутствие колик у младенцев, содержащихся в приютах, лишенных материнской заботы [17]. Зато у них, вообще лишенных полноценных диадических отношений, чаще возникает анаклитическая депрессия. У матерей детей, страдающих коликами, всегда высокий уровень тревоги [4, 21], причинами которой нередко является психическая травма. *Мерицизм* (греч. *merukismos* — жевание) или *руминация* (лат. *ruminatio* — пережевывание) чаще всего является результатом реакции чрезмерно тревожной и опекающей матери на обычное срыгивание ребенка, стимулирует у индуцирующего тревогу матери младенца выработку эндорфинов [17]. Проявляется мерицизм в форме многократного стереотипно повторяющегося произвольного отрыгивания проглоченной пищи и повторного ее пережевывания. Процесс отрыгивания при этом не вызывает у ребенка неприятных ощущений, как это бывает обычно. *Аэрофагия* (греч. *aeros* — воздух, *phagein* — поглощать) также встречается у младенцев тревожных матерей и проявляется в заглатывании ими воздуха при жадном сосании. Воздух может также заглатываться ими безотносительно к приему пищи. При этом нередко отмечается вздутие живота, вызывающие дискомфорт и болезненные ощущения. Периодически у таких детей отмечается отрыжка, провоцирующая рвоту. *Инфантильная анорексия* (греч. *a* — приставка, означающая отсутствие; *orexis* — аппетит) выражается потерей

аппетита у младенцев. Это нарушение может встречаться у детей, матери которых имеют признаки ПТСР, являющегося результатом травмы, полученной во время беременности [7]. После родов такие женщины не способны дифференцировать подаваемые их ребенком сигналы и адекватно на них отвечать, беспорядочно по любому поводу они прикладывают детей к груди.

Во всех этих случаях недостаточно усилий, направленных на борьбу с нарушениями пищеварения у детей, только педиатров. Должна оказываться психологическая и психотерапевтическая помощь диаде мать-дитя. Учитывая, что младший детский возраст чрезвычайно сложен, что дифференциация между психикой и телом еще не завершена, а наблюдать динамику психики матери куда легче, нежели ребенка, можно по ее состоянию и поведению судить о переменах в диаде, воздействовать через нее на маленького ребенка, так как он с ней составляет единую систему. При эффективной психотерапевтической помощи матери состояние ребенка улучшается [10, 17].

Тяжелую стрессовую ситуацию для ребенка до 3 лет создает разрыв диады. Учитывая это, на отделениях неонатологической реанимации и интенсивной терапии практикуется совместное пребывание матери и ребенка, что способствует улучшению результатов лечения [15].

Стрессовые расстройства у детей от трех до семи лет

У детей 3–7 лет наряду с соматовегетативным уровнем нервно-психического реагирования включается и преобладает психомоторный. Этим объясняется то, что ведущей в клинической картине ПТСР у них является не свойственная до травмы гиперактивность, парадоксально сочетающаяся со стремлением к уединению. Наблюдения показывают, что характерный для этого возраста негативизм приобретает после психической травмы заостренные черты. Дети делаются агрессивными, вопреки просьбам и призывам взрослых портят вещи, разрисовывают обои на стенах, ломают игрушки, дерутся со сверстниками. Их деятельность становится менее целенаправленной, снижается способность концентрировать внимание. При напоминании о пережитой психической травме дети расстраиваются и замыкаются, отказываются рассказывать о ней. Интересы к прежним играм они не проявляют, а если и начинают принимать в них участие, быстро отвлекаются, не способны соблюдать правила, часто конфликтуют. Конфликты нередко переходят в потасовки. В то же время появляются новые индивидуальные повторяющиеся игры, имеющие стереотипный характер, символически или прямо отражающие содержание психотравмирующей ситуации, тревогу, страх смерти [18, 21]. Нередко в этих ритуализированных играх дети используют предметы, имеющие отношение к пережитым травматическим событиям. Также у детей часто отмечаются трудности засыпания, беспокойный сон с ночными кошмарами, пробуждениями. Сниженный фон настроения, тревога, чаще носящая протопатический характер, обуславливают появление симптомов регресса, отражающих страх взросления, бессознательное стремление к безмятежному раннему детству, к без-

опасности, которую гарантировали диадные отношения с матерью. Клинически это выражается в страхе оставаться в одиночестве, появляющемся после травмы, в желании постоянно находиться вместе с мамой или иным значимым взрослым. Вообще состояние детей очень зависит от состояния матери, других членов семьи, их эмоционального настроения и поведения. Мы замечали, что у детей с наиболее тяжелыми проявлениями ПТСР, как правило, есть кто-то в близком окружении, также страдающий ПТСР, и ребенок индуцирует его эмоции. Кроме того, к симптомам регресса относятся сосание пальцев, утрата навыков опрятности (симптомы энуреза, энкопреза), причем энкопрез — признак тяжелого нарушения. Возможен регресс речевых навыков. Мутизм может быть полным, когда общение с окружающими осуществляется с помощью жестов, или элективным, при котором в общении с близкими родственниками сохраняется шепотная речь, иногда с нарочито пуэрильным коверканьем слов. Психосоматические нарушения нередко отмечаются в виде переедания. Процесс кормления для такого ребенка, а нередко и для его матери, — не способ утолить голод, а попытка снизить тревогу сепарации, символически вернуть диадные отношения.

Стрессовые расстройства у детей от пяти до десяти лет

У детей 5–10 лет основным возрастным уровнем преимущественного нервно-психического реагирования становится *аффективный*. Клиническая картина полиморфна, но определяющей симптоматикой является эмоциональная лабильность с преобладанием гипотимии, нередко со слезливостью и с дисфорическим оттенком, с выраженным негативизмом. Замотивировать их на беседу, игру, выполнение тестовых заданий достаточно трудно. Если же это удастся, то во время общения со специалистом дети непоседливы, легко отвлекаются, односложно, формально отвечают на вопросы или игнорируют их.

Так же, как и у детей предыдущей возрастной группы, у многих появляются энурез, энкопрез, чаще встречаются заикание, тики. Вокализованные тики, как правило, свидетельствуют о тяжести состояния. Школьники утрачивают интерес к учебе. В сочетании с появившимися трудностями обучения, обусловленными ухудшением внимания и памяти, повышенной утомляемостью, это приводит к ухудшению успеваемости, что в свою очередь может провоцировать прогулы и усугублять ситуацию. Часто дети начинают избегать друзей. Утрачиваются прежние интересы: дети отказываются посещать кружки, спортивные секции, художественные и музыкальные школы, в которые раньше ходили с удовольствием.

Пережившие психическую травму, особенно если она сопровождалась реальной угрозой жизни, гибелью других людей, раньше сверстников начинают много думать о смерти, это нередко сопровождается повышением интереса к религии. Усугублять эти переживания могут соматовегетативные нарушения, симптомы которых более очерчены. Это могут быть головные боли, боли области сердца, живота. Возникают ипохондрические идеи о тяжелом заболевании, страх смерти.

Часть детей при этом боятся собственной смерти, других больше волнует возможная смерть мамы, близких родственников. Как правило, подобные страхи и мысли настолько значимы, что ребенок безуспешно стремится блокировать не только воспоминания о пережитой травме, но и мысли о неизбежной смерти. Он часто боится разговаривать даже с близкими людьми об этом. Постоянная подавляемая тревога может трансформироваться в гетероагрессию, сопровождающуюся выраженными нарушениями поведения или, особенно если ребенок испытывает связанное с травматической ситуацией чувство вины, — аутоагрессию в виде навязчивостей (онихофагия, трихотилломания и пр.). Чувство вины особенно часто возникает у лиц, переживших травматическую ситуацию, в которой кто-то погиб. Одна из наших пациенток в Беслане — девочка девяти лет — только на пятой сессии призналась, что считает себя виновной в гибели матери, хотя объективно это было не так. Иногда ребенок испытывает чувство стыда и вины за свои поступки, совершенные во время травматической ситуации (многие дети, бывшие жертвами террористического акта в школе Беслана, стыдились того, что пили мочу, пытаясь утолить жажду). Именно у детей этой возрастной группы мы встречали нарушение пищевого поведения в виде пикацизма (лат. *pica* — сорока). Проявлялся он у детей в желании поедать несъедобное (бумагу, мел, воск и пр.). Матери этих детей часто так же, как правило, имели признаки ПТСР, депрессивную симптоматику. R. A. Spitz отмечает, что дети с пикацизмом значительно чаще других сверстников попадают в ситуации, угрожающие их здоровью (случайно обжигаются, падают, глотают острые предметы и т. п.) [17]. Это может отражать тревожные бессознательные аутоагрессивные тенденции. В тяжелых случаях дети становятся заторможенными и пассивными (эквивалент «numbing of affect», «psychic numbing»).

Стрессовые расстройства у детей и подростков 11–17 лет

У детей и подростков 11–17 лет преобладающим уровнем нервно-психического реагирования становится *эмоционально-идеаторный*. Помимо аффективной сферы на оформление клинической картины оказывает влияние идеаторная. Переживание психотравмирующей ситуации в препубертатном или пубертатном возрасте придает особое направление характерным для всех молодых людей размышлениям о смысле жизни, смерти, собственном предназначении, иногда достигающим накала так называемой метафизической интоксикации. В отличие от прежних возрастных групп, у молодых людей впервые появляются признаки утраты иллюзий [23], то есть представлений о том, что ничего плохого с ними произойти не может, что впереди долгая счастливая жизнь. Для пережившего психическую травму подростка жизнь становится непредсказуемой, превращается в сплошное ожидание очередной опасности, угрозы существованию, вызывающая соответствующие тяжелые негативные эмоции. При этом строить планы на будущее становится бессмысленным, возникает утрата перспективы (*foreshortened future*). Перенесший психическую травму, сопровождавшуюся угрозой здоровью

и жизни, боится повторения травмы, избегает всего, что может о ней напомнить. Так, многие старшекласники, оказавшись заложниками террористов в школе Беслана, долгое время отказывались посещать школьные занятия, несмотря на то, что они проходили совершенно в другой обстановке, в другом здании. В этом возрасте уже могут сформироваться клинически четко очерченные навязчивые идеи, воспоминания, содержание которых связано с психотравмой. Они могут провоцироваться внешними стимулами, но могут возникать без видимой причины, в полном покое. Подросток старается бороться с ними, не думать и не вспоминать страшные события, но безуспешно. На короткое время снизить тревогу помогают ритуалы, носящие символический защитный, гетеро- или ауто-агрессивный характер, но и они воспринимаются как чуждые, предпринимаются попытки справиться и с ними (часто стимулированные окружающими: «не делай так!»), однако сдержаться и не совершать их не получается. Помимо тревоги, растет чувство вины. Эти эмоции не оставляют и ночью, так как сновидения наполнены страшными образами. Интересно, что в отрывках сновидений, которые удавалось воспроизвести, нередко находят отражение прямо или в символической форме вытесненные по механизмам лакунарной амнезии моменты психотравмирующей ситуации. Это же можно сказать о диссоциативных эпизодах по типу вспышек пережитого (flash backs), которые у подростков чаще всего встречаются в виде ярких гипногических или гипнопомпических галлюцинаций.

Мучительные переживания в сочетании с потерей перспектив могут приводить к мыслям о суициде, а иногда и к суицидальным намерениям. W. Yule и R. Williams приводят в своей работе описание случая суицидальной попытки шестилетнего мальчика, предпринятой, чтобы избавиться от мелькающих в голове сцен психотравмирующей ситуации, после того как директор школы запретила ему говорить об этом [25]. Однако мы в своей практике сталкивались с суицидальными мыслями и тенденциями только у детей старше 12 лет. Нередко они возникали у тех, кто в результате перенесенной психической травмы оказывался стигматизированным. Стигматизация может быть обусловлена целым рядом причин. Прежде всего, это изменение отношений со сверстниками, иногда прежними друзьями, которые испытывают к страдающему ПТСР смешанные чувства. Это и неосознаваемый страх, дискомфорт при общении с человеком, который испытывал мучения, возможно, чуть не погиб. Тревогу может вызывать непонимание изменений в поведении приятеля, обида на его нежелание общаться так же часто и тесно, как прежде, рассказать о своих «приключениях». Может появиться и зависть, например связанная с меньшими требованиями к пострадавшему, с щадящим отношением к нему взрослых, раздражение к возможным проявлениям у него рентных установок. Как излишнее сочувствие, так и нетактичность, поддразнивание могут ранить перенесших психотравму детей. наших пациентов в Беслане расстраивало, что некоторые соседские дети негативно отнеслись к получению семьями пострадавших материальной помощи от государства («подумаешь, три дня потерпел...»). W. Yule и R. Williams рассказывают о двенадцатилет-

ней девочке, которую после смерти ее матери в классе стали называть «сироткой», о мальчике, которому во время ссоры рассердившийся одноклассник сказал: «Лучше бы ты утонул на пароме!» [25]. Подобные ситуации дополнительно травмируют ребят с ПТСР и ухудшают их состояние.

Чем старше возраст подростка, тем меньше отличий клинических проявлений ПТСР от взрослых.

Факторы, влияющие на возникновение стрессовых расстройств и их проявлений

Главным фактором риска развития ПТСР у детей и подростков является тяжелое течение острого стрессового расстройства, которое, в свою очередь, во многом определяется отсутствием психологической и психиатрической помощи тотчас по миновании чрезвычайной ситуации.

Разнообразие клинической картины, степень тяжести ПТСР, особенности течения и успешность терапии у детей с острыми и посттравматическими стрессовыми расстройствами зависит не только от возраста, а еще, как и у взрослых, от многих факторов, которые мы предлагаем условно разбить на три группы.

А. Факторы, имеющие место до травмы (преморбид):

- личностные особенности пострадавшего (истероидные, психастенические и эпилептоидные черты личности);
- соматические особенности пострадавшего (в частности, органическое поражение нервной системы);
- состояние соматического здоровья на момент травмы;
- состояние психического здоровья на момент травмы;
- семейное положение и состояние отношений в семье на момент травмы;
- опыт переживаний психотравмирующих ситуаций и успешность их разрешения в прошлом.

Б. Факторы, имеющие место во время травмы:

- тип психотравмирующей ситуации (военные, криминальные, гражданские травмы; природные, техногенные катастрофы);
- продолжительность ситуации психической травмы;
- степень информированности о возможной помощи, о времени прекращения мучений;
- степень переживаемой (реальной или воображаемой) угрозы здоровью или жизни (собственных и других людей, особенно близких);
- степень переживаемой (реальной или воображаемой) угрозы унижений и издевательств (над собой, над другими людьми, особенно близкими);
- гибель во время критической ситуации людей (особенно родных);
- получение ран, увечий, контузий, степень их тяжести, переживания чувства боли;
- активное или пассивное участие в прекращении психотравмирующей ситуации.

В. Факторы, имеющие место после травмы:

- степень переживаний чувства вины и стыда за свое недостойное (мнимое или реальное) поведение во время психотравмирующей ситуации, ощущения себя опозоренным;
- степень риска повторения психотравмирующей ситуации;
- успешность или безуспешность поиска виновного в создании психотравмирующей ситуации (противника, преступника, халатного работника, чиновника и пр.);
- возможность возмездия, степень удовлетворенности им;
- при получении ранений — длительность, доступность и сложность необходимого лечения, переживания чувства боли;
- плохое психическое состояние родителей пострадавших (особенно матери), отсутствие адекватной семейной поддержки пострадавшего ребенка;
- вынужденная разлука с семьей после пережитой психотравмирующей ситуации;
- сплочение семьи или ухудшение семейных отношений после психотравмирующей ситуации;
- полная или частичная возможность восстановления здоровья, информированность об этом пациента и его родственников;
- наличие или отсутствие стигматизации;
- изменения места и условий проживания (разрушенный дом, вынужденное переселение и пр.);
- изменение материально-бытовых условий в результате психотравмирующей ситуации;
- возможность вернуться к прежнему образу жизни или необходимость его менять;
- своевременность, адекватность и доступность медицинской, психологической, психотерапевтической и социальной помощи;
- степень мотивации пострадавшего на получение помощи;
- преемственность специалистов в работе с пострадавшими.

Все эти факторы должны быть известны специалисту, работающему с пострадавшим, чтобы правильно диагностировать характер последствий психической травмы, предполагать течение посттравматических расстройств и с учетом этого планировать лечение и реабилитацию. Как показала практика, психологи, работающие с пострадавшими в результате психической травмы, часто стремятся получить необходимую информацию в основном с помощью психологического тестирования и недостаточно уделяют внимания клинико-психологическим методам беседы, включенного наблюдения. Это приводит к тому, что многие ценные сведения упускаются из вида.

На детей и подростков влияют все перечисленные факторы, однако некоторые из них имеют особое значение. Чем младше ребенок, тем труднее ему осмыслить происходящее во время психотравмирующей ситуации, тем больше он сориентирован на поведение взрослых, их восприятие происходящего. Большинство аффективных

проявлений последствий ПТСР у детей опосредовано реакцией их родителей. Разлука с тем, кому доверяешь, кто всегда придет на помощь, часто становится для ребенка психотравмирующей ситуацией. Не только в момент получения психической травмы, но и после разрешения ситуации разлука с родителями ухудшает состояние пострадавшего ребенка. В связи с этим при первой же возможности необходимо вернуть детей, перенесших психотравмирующую ситуацию, в семьи и больше не разлучать их. Если обстоятельства позволяют, то оказывать помощь пострадавшим в результате психической травмы следует на месте.

В формировании ПТСР у детей велико значение эмоционального состояния и поведения окружающих их значимых взрослых, прежде всего родителей. Если члены семьи не делились непосредственными переживаниями по поводу травмирующей ситуации, не выражали свои эмоции, пресекали все разговоры, это усиливало риск возникновения посттравматического стрессового расстройства у пострадавшего, тяжесть этого расстройства и затяжное течение [18, 24]. Также неблагоприятно влияют на последствия психической травмы дисфункциональные отношения членов семьи, обвиняющих друг друга в случившемся, и чрезмерная опека родителями (чаще матерью) пострадавшего ребенка. По нашим наблюдениям, нередко матери детей, переживших насилие, обвиняли своих мужей в том, что они «не смогли защитить ребенка», «не смогли отомстить». Это приводило к тяжелым супружеским дисгармониям, создавало в семье атмосферу, отрицательно сказывающуюся на психическом здоровье детей. В связи с этим с самого начала осуществления помощи ребенку с острым или посттравматическим стрессовым расстройством необходима коррекция семейных отношений. В литературе можно встретить указания на то, что родители, учителя детей, перенесших психическую травму, как правило, многих признаков ПТСР у детей не замечают [24]. Поэтому важно сформировать у членов семьи, а также у иных значимых в жизни ребенка взрослых адекватное понимание его состояния, единство взглядов на характер необходимой ему помощи. Это будет способствовать улучшению внутрисемейных отношений, становлению комплаенса (англ. compliance — согласие), то есть взаимоотношений специалистов с пострадавшим ребенком, с его родственниками, учителями, строящихся на основе единства взглядов, сотрудничества и партнерства. Формирование комплаенса способствует формированию установки на получение помощи и изменение образа жизни, росту доверия между пациентами и психологами, медицинским персоналом, готовности следовать рекомендациям, снижению тревоги, повышает эффективность фармакотерапии [3, 22]. При несформированном, так называемом низком комплаенсе отмечается несовпадение установок, получаемых ребенком в семье («Не плачь, ты мальчик!», «Забудь о том, что с тобой было» и т. п.), с тем, что пытается делать с ним психолог и психотерапевт (провоцирование воспоминаний, эмоциональное отреагирование происшедшего во время травматической ситуации и пр.). Это снижает эффект проводимой терапии, а нередко даже ухудшает состояние пациента. Именно с целью формирования комплаенса и мотивации на получение психологической и психотерапевтической помощи пострадавшими детьми W. Yule и R. Williams предлага-

ли перед началом активной работы с пострадавшими детьми проводить поочередно беседы с группами родителей и учителей [25]. Предваряющие «круглые столы» с родителями и педагогами мы (врач-психотерапевт и психолог) проводили в школах Беслана, в которых продолжили учебу дети, бывшие заложниками террористов [3]. Причем на эти встречи приглашались родители всех учеников, а не только родители пострадавших детей. Это связано с тем, что явления ПТСР отмечались у многих детей, которые были не жертвами террористов, а лишь в качестве свидетелей переживали трагическое событие. Симптоматика ПТСР появлялась у некоторых учеников в результате тесного общения с активными участниками психотравмирующей ситуации, сопереживания им. Кроме того, одной из важных задач подобных встреч была профилактика стигматизации пострадавших.

Методы оказания психологической и психотерапевтической помощи детям и подросткам с острыми и посттравматическими стрессовыми расстройствами описаны ниже. Важно отметить, что специалисты, сами пережившие психотравмирующую ситуацию, принимать участия в оказании помощи пострадавшим в ней не должны. Важно также подчеркнуть, что чем тяжелее переживания, тем больше времени требуется для установления психотерапевтического доверительного контакта с пострадавшим, только добившись которого, специалист получает право затрагивать и болезненные, часто интимные темы. Встречающаяся в литературе рекомендация обязательного присутствия родителей во время психотерапевтической сессии представляется нам необязательной, если сформирован комплаенс и они специалисту полностью доверяют. В присутствии значимого взрослого ребенок произвольно будет пытаться отслеживать его оценки происходящего на сессии, что может помешать рассказать о своих переживаниях. Совместные сессии родителей с детьми проводятся при решении проблем их взаимоотношений, при необходимости коррекции воспитания ребенка.

Динамика улучшения состояния зависит от тяжести ПТСР, от качества комплаенса, адекватности и своевременности проводимой терапии, напоминаний о травме. В Беслане отмечалось ухудшение состояния у всех пострадавших при проведении траурных мероприятий, посвященных годовщине захвата заложников.

Острые и посттравматические расстройства у детей изучены недостаточно. Несмотря на объективные трудности исследования, их следует продолжать изучать. Необходимы разработки организационных психокоррекционных, психотерапевтических, реабилитационных мероприятий. От успешности этого во многом зависит уровень психического здоровья детского населения, успешность профилактики роста количества нервно-психических расстройств, а значит и ухудшения криминогенной обстановки, снижения риска возникновения психотравмирующих ситуаций.

Организация помощи жертвам психотравмирующих ситуаций

Организация и оказание психологической, медицинской, социальной помощи пострадавшим в результате психотравмирующих ситуаций ставит перед специа-

листами многообразные задачи. Как отмечают некоторые авторы, и как приходилось наблюдать нам, решение этих задач нередко осложняется тем, что множество организаций и частных лиц стремятся (большинство — из добрых побуждений) помочь. Нельзя не согласиться с мнением W. Yule и R. Williams, что в результате в проигрыше оказываются пострадавшие [25]. Эффективность психологической помощи людям, попавшим в чрезвычайную ситуацию, переживающим острое стрессовое расстройство, а также успешность профилактики развития посттравматического стрессового расстройства во многом зависят от предпринятых организационных мероприятий.

В процессе работы были сформулированы положения, руководствуясь которыми можно повысить ее эффективность:

- Реабилитация, при наличии такой возможности, должна проводиться в том месте, где проживают и будут далее проживать пострадавшие (это трудно выполнимо, если дома разрушены в связи с природными катаклизмами либо с военными действиями). Поездки, санаторно-курортное лечение в течение минимум 1 года не показаны.
- При необходимости лечения пациента в другом городе важно обеспечить преемственность реабилитационного процесса, позволяющую не прерывать его, не менять резко его характер.
- При необходимости лечения пациента в другом городе его должен обязательно сопровождать кто-нибудь из близких.
- Реабилитация должна носить семейный характер. Специалисту важно выявлять и учитывать наличие ПСТР у членов семьи пациента, работать с ними. Члены семьи и специалисты должны согласовать друг с другом и с пациентом цель лечения, задачи, планируемые мероприятия, сформировать по этому поводу единое мнение. В противном случае многие усилия специалистов могут быть неправильно поняты семьей, встретят сопротивление.
- Необходима преемственность и сотрудничество всех специалистов, занимающихся реабилитацией (врачей, психологов, педагогов, социальных работников и пр.).
- Среди специалистов, участвующих в реабилитации пострадавших, не должно быть их родственников и близких знакомых.
- Повышению качества проводимой реабилитационной работы способствует возможность супервизии.
- Специалистам, работающим с пострадавшими, необходима психологическая помощь, направленная на профилактику возникновения у них синдрома выгорания, вторичного ПТСР.

К сожалению, нет гарантий того, что террористические акты, техногенные катастрофы, сопровождающиеся массовыми жертвами, остались в прошлом. Избежать многих проблем в процессе работы с их последствиями и решить возникшие может использование модели Добрякова–Никольской. Она разработана по заданию ЮНИСЕФ с учетом опыта работы с последствиями военных действий в Чеченской республике, террористического акта в Беслане [19].

Большое количество жертв разного возраста и пола, частое сочетание психической травмы с физической, с соматическими расстройствами, этнические особенности обусловили возникновение при организации и осуществлении реабилитационной работы специфических трудностей. В связи с этим задачами организации и оказания медицинской, психологической и социальной помощи в зоне чрезвычайной ситуации являются: реализация мероприятий по поддержанию оптимального состояния специалистов, участвующих в ликвидации последствий чрезвычайных ситуаций; оказание экстренной психологической помощи пострадавшим в результате чрезвычайной ситуации техногенного или природного характера.

Основными проблемами при решении этих задач оказались: недостаточная квалификация психологов, занимающихся психологической помощью лицам с ПТСР; трудности формирования мотивации у пациентов на получение психологической помощи (чем тяжелее психическая травма, тем больше сопротивления предлагаемой помощи), недостаточная работа с членами семьи пострадавшего; отсутствие преемственности в работе с пострадавшими приезжих консультантов и местных специалистов. Эти и другие проблемы, пути к их решению представлены в таблице.

Модель Добрякова–Никольской

ПРОБЛЕМЫ	ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ
Психологические трудности, возникающие у местных специалистов при оказании помощи родственникам и близким знакомым	Оказание помощи специалистами кризисного десанта
Недостаточная квалификация местных специалистов	Срочное проведение циклов тематического усовершенствования местных специалистов по организации и оказанию помощи пострадавшим в кризисной ситуации
Доступность получения психологической, психотерапевтической, медикаментозной помощи	Организация психологических и медицинских приемов вблизи от проживания нуждающихся в них
Высокий уровень тревоги в сочетании с отсутствием мотивации у жертв кризисных ситуаций и их родственников на получение психологической помощи	Проведение специалистами круглых столов и собеседований с родственниками лиц, переживших психотравмирующие ситуации, а также с их учителями, воспитателями детских дошкольных учреждений совместно. Разъяснение им проявлений симптомов ОСР и ПТСР, действий при их обнаружении, возможностей специалистов купировать их, предупреждать осложнения
Возникновение выгорания у специалистов, оказывающих психологическую помощь, и сотрудников МЧС	Оказание психологической помощи им специалистами, не участвующими в работе с жертвами

ПРОБЛЕМЫ	ПУТИ ИХ РЕШЕНИЯ
Профилактика профессионального выгорания и повышение качества работы специалистов, работающих с жертвами	Работа парами специалистов-котерапевтов, состоящими из психолога и врача-психотерапевта (психиатра)
Отсутствие преемственности между местными специалистами и специалистами кризисного десанта	Совместные первые приемы пациентов бригадой, состоящей из двух психологов и двух врачей (двух местных и двух приезжих). Совместная постановка медицинского и психологического диагнозов; цели и формулирование задач диагностики и помощи; выбор методик. Возможность последующих супервизий, как очных, так и онлайн

Реализация модели позволяет оптимально решать проблемы. Приезд специалистов со стороны необходим, так как тесные родственные связи между пострадавшими и многими местными специалистами приводили к вторичной травматизации последних, что препятствовало их участию в реабилитационном процессе. Сложные условия работы способствовали быстрому формированию синдрома эмоционального выгорания как у приезжих, так и у местных специалистов, а совместная работа снижала риск быстрого профессионального выгорания.

Психокоррекционные и психотерапевтические методы, рекомендуемые при работе с несовершеннолетними

Так как у детей и подростков не развиты или недостаточно развиты (чем младше ребенок, тем хуже) навыки восприятия информации и выражения своих чувств с помощью речи, предпочтительнее работать с ними методами игровой психотерапии, сказкотерапии, песочной терапии, арт-терапии и некоторых других. Используя их, терапевт может легче присоединиться к несовершеннолетним, помочь им раскрыть свои переживания, связанные с травматическим событием. Выбор методики зависит от опыта и квалификации психолога или психотерапевта, а также от возраста, личностных особенностей пациента, специфики психотравмирующей ситуации.

Начиная с детей школьного возраста можно также использовать хорошо зарекомендовавшую себя методику десенсибилизации и повторной обработки с помощью движения глаз (ДПОДГ) F. Shapiro [16], поведенческой терапии, направленной на формирование и закрепление новых стереотипов поведения и смены ими неадаптивных путем положительного и отрицательного подкрепления. Возможно использование метода мышечной релаксации, подбирая индивидуально методики с учетом возраста, степени тяжести состояния. При этом категорически не рекомендуется использовать авторитарную прямую суггестию.

Все перечисленные методы могут применять только специалисты, прошедшие соответствующую подготовку. Независимо от профессии специалиста и психо-

лог, и врач должны строго следовать завету Гиппократов «Не навреди!». Основными методами являются метод беседы и наблюдения. Использование большого числа методик, требующих заполнения бланков, может затруднять формирование доверительных отношений и даже пугать.

Параллельно психологическая помощь должна оказываться родственникам пациента с ПТСР. Родителям ребенка необходимо дать рекомендации по общению с ним, способам оказания эмоциональной поддержки.

В беседе с ребенком, имеющим признаки ПТСР, специалист нередко сталкивался как с сознательным утаиванием каких-то фактов пациентом, так и с неосознанным их вытеснением. С целью преодоления подобных трудностей были разработаны проективные арт-терапевтические технологии «*Метод когнитивно-метафорической реструктуризации травматического опыта*» (автор — И. В. Добряков) и «*Метод серийных рисунков и рассказов*» (автор — И. М. Никольская) [19]. Их использование способствует формированию доверительных отношений специалиста с пациентом, позволяет завуалированно, исподволь коснуться пережитых травматических ситуаций, вскрыть психотравмирующие переживания, осуществить отчуждение от них, создать образ позитивного будущего. Технологии этих методов были разработаны и успешно применены в процессе оказания помощи детям и подросткам с явлениями ПТСР (в Беслане, Чечне, Карабахе, Оше).

Метод когнитивно-метафорической реструктуризации травматического опыта

Метод базируется на нарративном (повествовательном) подходе. Его суть — совместное с пациентом сочинение сказок, в метафорической форме отражающих пережитую травмирующую ситуацию [19].

Такая психотерапевтическая проективная технология может использоваться для установления терапевтического доверительного контакта, диагностики и коррекции внутреннего мира детей дошкольного возраста и старше.

Сюжет сказки, возникающий в процессе диалога пациента и терапевта, отражает реальность, но зависит не столько от нее, сколько от терапевта. Его задача — направить повествование таким образом, чтобы пациент-рассказчик наполнил его символами, отражающими сексуальные переживания, возникающие в связи с насилием. Встречаемые при этом нелогичность сюжета, его фрагментарность являются самыми интересными с диагностической точки зрения и подсказывают пути терапии.

Далее терапевт поворачивает сюжет так, что пациент актуализирует свой ресурс и рассказывает, как его герой в конце сказки решает свои проблемы, пережив все беды, выходит победителем. Большое значение придается тому, какое и почему название дает пациент рассказу, а также окончанию повествования («морали»). Возможно дальнейшее разыгрывание по ролям важных отрывков придуманной истории или ее полностью.

Приемы анализа сочиненных сказок:

- отделение нетипичных (отражающих особенности автора и его переживаний) элементов повествования от стереотипных, обусловленных возрастом, мало информативных элементов;
- оценка эмоциональных реакций пациента во время рассказа (тревога, удовольствие, враждебность, эмпатия, подавление чувств и т. п.);
- определение основного персонажа, представляющего автора рассказа;
- определение персонажей, отражающих различные свойства личности автора;
- определение персонажей, представляющих значимые фигуры реального окружения автора, насильника;
- выявление групп персонажей, символизирующих составляющие одной личности;
- выявление символов вытесненных комплексов (например, насекомых, мышей и пр.);
- выявление образов и действий, отражающих родительско-детские отношения;
- определение общей атмосферы рассказа (приятная, нейтральная, пугающая).

Придуманые сказки легче анализировать, чем сны, а принципы анализа те же.

Метод серийных рисунков и рассказов

Метод разработан И. М. Никольской для диагностики и коррекции внутреннего мира детей 7 лет и старше [12, 19]. Использование метода:

- облегчает контакт между специалистом и ребенком;
- делает зримыми для взрослых и самих несовершеннолетних их значимые проблемы, их ресурсы;
- выявляет процессы адаптации к стрессу;
- дает ребенку опыт самораскрытия и помогает формированию самосознания;
- создает условия для отреагирования психотравмирующих переживаний;
- формирует опыт взаимодействия со специалистом.

В течение одного сеанса ребенку предлагают создать серию проективных рисунков на заданные темы, составить в диалоге с психологом устные или письменные рассказы о том, что на рисунках изображено. Цель — отражение в продуктах творческой деятельности особенностей внутреннего мира и поведения ребенка:

- его представлений о себе и окружающих;
- желаний, стремлений и фантазий;
- внутрличностных и межличностных конфликтов;
- психотравмирующих переживаний;
- механизмов психологической защиты и копинг-стратегий;
- перспективы будущей жизни.

Результат — осознание и отреагирование ребенком своих проблем посредством их визуализации, вербализации, обсуждения и разделения с другим чело-

веком. Темы для рисования задаются ребенку психологом. Они сформулированы от первого лица (содержат местоимения «я», «мой», «мне» и пр.), эмоционально насыщены (указывают на переживание ряда эмоций и чувств). После того как сделан рисунок, специалист с помощью уточняющих вопросов побуждает ребенка составить по рисунку рассказ. Он задает вопросы по типу:

- «Что тут на рисунке происходит?»
- «Где ты (этот человек) находится?»
- «Что ты (этот человек) делаешь(-ет)?»
- «Какое у тебя (у этого человека) здесь настроение?»
- «О чем ты (этот человек) думаешь(-ет)?»

и пр.

При работе с детьми психолог фиксирует свои вопросы и ответы ребенка, при работе с подростками и взрослыми клиент нередко сам дает письменные ответы на вопросы психолога. Таким образом, рассказы по рисункам создаются в диалоге с психологом. После завершения этой процедуры специалист, ребенок и его родители совместно обсуждают и обобщают проделанную работу. Важнейший принцип взаимодействия психолога с ребенком в процессе серийного рисования — безусловное одобрение и принятие всех продуктов творческой деятельности, независимо от их содержания, формы и качества. Получая безусловное положительное подкрепление, дети охотно втягиваются в работу. С третьего-четвертого рисунка они обычно начинают рисовать быстро, уверенно и сами дают комментарии к своим рисункам. В какой-то момент они могут отказаться рисовать очередной рисунок и просто рассказывают или записывают рассказ на заданную тему.

Технология работы на сеансе структурирована и включает три этапа, определяющих примерную очередность заданий, которые предлагаются ребенку.

Этап 1. Задача первого этапа — присоединиться к ребенку и ввести его в работу. Рисунки и рассказы на тему «*Мой автопортрет в полный рост*», «*Моя семья*», «*Если бы у меня была волшебная палочка...*». Эти рисунки и рассказы позволяют:

- а) познакомиться с ребенком;
- б) исследовать его образ-Я, представления о семейном окружении и самочувствии в семье;
- в) осуществить присоединение за счет обсуждения «безопасной» и насыщенной позитивными эмоциями темы желаний, стремлений и фантазий;
- г) ввести в работу, то есть создать определенный настрой.

Этап 2. Задача второго этапа — стимулировать рассказ о пережитых сложных ситуациях.

Рисунки и рассказы выполняются на тему «*Я переживаю*», «*Я боюсь*», «*Я об этом не хочу вспоминать*». Эти задания несут основную эмоциональную нагрузку и стимулируют проявление интенсивных чувств и воспоминаний. С их помощью происходит диагностика отрицательных переживаний и связанных с ними трудных жизненных ситуаций, внутриличностных и межличностных конфлик-

тов, механизмов психологической защиты и стратегий совладающего поведения. В процессе исследования психотравмирующих переживаний за счет коррекции механизмов психологической защиты осуществляется отреагирование отрицательных эмоций либо отчуждение от них.

Этап 3. Задача — снятие напряжения, формирование чувства уверенности в себе, ощущение способности справиться с трудностями, создание образа позитивного будущего.

Темы рисунков: *«Я такой довольный, я такой счастливый»*, *«Мне 25 лет, я взрослый и работаю на своей работе»* (для детей и подростков), *«Светлое будущее»*.

Метод серийных рисунков и рассказов используется как однократная процедура (все рисунки и рассказы создаются в течение одного сеанса). Однако затем полученные материалы могут использоваться на других сеансах, в течение длительного времени, для детальной проработки вскрытых проблем и отслеживания динамики изменений.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Стрессовые расстройства у детей и подростков — актуальная проблема, имеющая большую общественную значимость и способствующая стойкой социальной дезадаптации пациентов. Данные методические рекомендации могут помочь пониманию причин и выявлению стрессовых расстройств у детей и подростков, а также повысить эффективность оказания помощи.

Важно подчеркнуть, что возраст ребенка влияет как на патоморфоз, так на клиническую картину и течение стрессовых расстройств. Чем старше возраст ребенка, тем меньше отличий клинических проявлений ПТСР и острого стрессового расстройства от взрослых.

Специалисту, работающему с пострадавшим, должны быть известны факторы, влияющие на возникновение стрессового расстройства и его проявлений, чтобы правильно диагностировать характер последствий психической травмы, предполагать течение стрессового расстройства и с учетом этого планировать лечение и реабилитацию.

Необходимо еще раз отметить важность эмоционального состояния и поведения значимых для детей взрослых, прежде всего родителей. По этой причине психологическая помощь должна оказываться родственникам пациента со стрессовым расстройством. Помимо этого, родители ребенка должны получить рекомендации по общению с ним и способам оказания эмоциональной поддержки.

Подводя итог всему вышесказанному, следует обратить внимание, что острые и посттравматические расстройства у детей изучены недостаточно ввиду объективных трудностей, но, несмотря на это, разработка организационных психокоррекционных, психотерапевтических, реабилитационных мероприятий должна продолжаться.

Литература

1. Винникотт Д. В. Маленькие дети и их матери. М.: Независимая фирма «Класс», 1998. 80 с.
2. Добряков И. В. Перинатальная психология. СПб.: Питер, 2010. 272 с.
3. Добряков И. В., Никольская И. М. Краткосрочная кризисная психотерапия детей с посттравматическими расстройствами в рамках модели реабилитации «Добрякова–Никольской» // Журн. неврологии и психиатрии им. С. С. Корсакова. 2009; 109 (12): 29–33.
4. Исаев Д. Н. Эмоциональный стресс, психосоматические и соматопсихические расстройства у детей: учебное пособие. СПб.: Питер, 2005. 400 с.
5. Ковалев В. В. Семиотика и диагностика психических заболеваний у детей и подростков. М.: Медицина, 1985. 288 с.
6. Лебедев В. Пересмотр посттравматических состояний в МКБ-11. URL: https://www.rmj.ru/blog/Viktor_Lebedev/peresmotr-posttravmaticheskikh-sostoyaniy-v-mkb11/.
7. Мальгина Г. Б. Стресс и беременность: перинатальные аспекты. Екатеринбург: Чароид, 2002. 188 с.
8. Международная классификация болезней (10-й пересмотр) (МКБ 10) // Классификация психических и поведенческих расстройств: клинические описания и указания по диагностике / пер. под ред. Ю. Л. Нуллера и С. Ю. Циркина. СПб.: ВОЗ, АДИС, 1994. 304 с.
9. Международная классификация болезней (11 пересмотр) (МКБ 11) Глава 06. Психические и поведенческие расстройства и нарушения нейропсихического развития. Статистическая классификация. М.: КДУ, Университетская книга, 2021. 432 с.
10. Микиртумов Б. Е., Кощавцев А. Г., Гречаный С. В. Клиническая психиатрия раннего детского возраста. СПб.: Питер, 2001. 256 с.
11. Мухамедрахимов Р. Ж. Мать и младенец: психологическое взаимодействие. СПб.: Изд. СПбГУ, 1999. 288 с.
12. Никольская И. М. Метод серийных рисунков и рассказов в психологической диагностике детей и подростков. 2-е изд. СПб.: Речь, 2014. 56 с.
13. Никольская И. М., Добряков И. В. Уровни защитной системы человека в контексте оказания психологической помощи // Психология совладающего поведения: материалы II Междунар. научно-практ. конф., Кострома, 23–25 сент. 2010 г. Кострома: КГУ им. Н. А. Некрасова, 2010: 102–104.
14. Ранк О. Травма рождения / пер. с англ. М.: Аграф, 2004. 400 с.
15. Фокина А. П., Карпова А. Л. с соавт. Вместе не страшно. М.: Проспект, 2018. 172 с.
16. Шапиро Ф. Психотерапия эмоциональных травм с помощью движений глаз: основные принципы, протоколы и процедуры / пер. с англ. А. С. Ригина. М.: Независимая фирма «Класс», 1998. 496 с.
17. Шниц Р. А., Годфри Коблинер В. Психоанализ раннего детского возраста. М.: ПЕР СЭ; СПб.: Университетская книга, 2001. 159 с.
18. Dobryakov I. Short-term integrative psychotherapy in children with post-traumatic stress disorders (PTSD): The experience of Beslan, Chechen Republic, and Kurguzstan // Neuropsychiatrie de l'enfance et de l'adolescence. Juillet 2012; 60 (5S): 137.
19. Dodriakov I. V., Nikolskaia I. M. Crisis Psychotherapy in Children with Post-Traumatic Stress Disorder: Method of Cognitive-Metaphorical Reconstruction of Traumatic Experiences in Drawings // Comprehensive Guide to Post-Traumatic Stress Disorder. Springer International Publishing, Switzerland, 2016: 1349–1365.
20. Field T. M. Early interactions between infants and their postpartum depressed mothers // Infant Behaviour and Development. 1990; 7: 517–522.

21. *Lebovici S.* Le nourrisson, la mere et le psychoanaliste: les interactions precoces. Paris, Le Centurion, 1983.
22. *Scott M.J., Stradling S. G.* Client compliance with exposure treatments for posttraumatic stress disorder // *Journal of Traumatic Stress.* 1997; 10 (3): 523–526.
23. *Taylor S. E.* Adjustment of threatening events: A theory of cognitive adaptation // *American Psychologist.* 1983: 1161–1173.
24. *McFarlane A.C., Policansky S., Irvin C. P.* A longitudinal study of the psychological morbidity in children due to a natural disaster // *Psychological Medicine.* 1987; 41: 209–218.
25. *Yule W., Williams R.* Posttraumatic stress reactions in children // *Journal of Traumatic Stress.* 1990; 3 (2): 279–295.

**Детская шкала для диагностики
тяжести реакций на травматический стресс
(Роберт Пинос, Алан Стейнберг, 2002)**

Твои имя и фамилия _____

Возраст _____

Место проживания _____

Национальность _____

Перед тобой список трудностей, которые иногда возникают у тех людей, которым когда-то было очень страшно. Возможно, таким страшным событием для тебя были события в июне.

Пожалуйста, прочитай внимательно каждое утверждение из списка и отметь крестиком то, что подходит тебе больше всего. Постарайся ответить на все вопросы.

№	В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА	Никогда 1 балл	2 раза в месяц 2 балла	1–2 раза в неделю 3 балла	2–3 раза в неделю 4 балла	Почти каждый день 5 баллов
1	Я старался избегать всего, что обычно меня пугает					
2	Когда что-то напоминало мне о том, что произошло, я становился беспокойным, испуганным или грустным					
3	Даже когда я хотел думать об этом, мне приходили в голову грустные мысли, образы или звуки					
4	Я был в плохом настроении, сердился или гневался					
5	Мне снились страшные сны					
6	Мне казалось, что я возвращаюсь назад во времени и снова переживаю все, что произошло					
7	Мне хотелось находиться в одиночестве, без друзей					
8	Я чувствовал себя одиноким и изолированным от других людей					
9	Я старался не разговаривать о том, что случилось, не думать об этом и не испытывать чувств, связанных с теми событиями					
10	Мне было трудно ощущать себя счастливым и чувствовать любовь к другим людям, как будто мои чувства были заморожены					

№	В ТЕЧЕНИЕ ПОСЛЕДНЕГО МЕСЯЦА	Никог- да 1 балл	2 раза в месяц 2 балла	1–2 раза в неделю 3 балла	2–3 раза в неделю 4 балла	Почти каждый день 5 баллов
11	Я часто вздрагивал или подпрыгивал на месте, когда слышал резкий звук или происходило что-то неожиданное					
12	Мне было тяжело засыпать или я часто просыпался по ночам					
13	Я думал, что в тех событиях есть и часть моей вины					
14	Мне было сложно вспомнить важные детали того, что случилось					
15	Мне было трудно быть внимательным					
16	Я старался избегать людей, мест или вещей, которые напоминали мне о тех событиях					
17	Когда что-то напоминало мне о том, что произошло, мне становилось плохо (начинало биться сердце, я неожиданно покрывался потом, у меня начинал болеть живот, появлялась головная боль)					
18	Я плохо (негативно) думал о своем будущем					
19	У меня возникал страх, что случившееся может повториться в будущем					
20	У меня стало меньше интересов, я стал более пассивным					

Реакции, требующие внимания специалиста, — 50 баллов и выше.

**Диагностика и лечение психических
и наркологических расстройств:
современные подходы**

Сборник методических рекомендаций
Выпуск 6, 2023 год

Корректор *Л. Н. Николаева*

Оригинал-макет изготовлен ООО «ИПК «КОСТА»
С.-Петербург, Новочеркасский пр., д. 58, офис 413
(812) 445-10-02

Подписано в печать 04.12.2023. Формат 70 × 100¹/₁₆
Бумага офсетная. Печать офсетная. Гарнитура Minion Pro
Объем 33,5 п. л. Тираж 500 экз. Заказ № 79

Отпечатано в типографии ООО «ИПК БИОНТ»
196026, Санкт-Петербург, В.О., Средний пр., д. 86

ISBN 978-5-91258-508-1



9 785912 585081



В шестой выпуск сборника включены методические рекомендации, подготовленные сотрудниками Национального исследовательского центра психиатрии и неврологии им. В. М. Бехтерева в 2023 году. Работы посвящены современным и инновационным методам диагностики, лечения и реабилитации больных с психическими и наркологическими расстройствами. Методические рекомендации освещают алгоритмы диагностики и лечения, организационные и содержательные аспекты терапии и психосоциальной реабилитации пациентов психиатрического и наркологического профиля.